



Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica

Fernanda Stumpf Tonin

Orientadores: Prof. Doutor Roberto Pontarolo

Prof. Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Tese especialmente elaborada em regime de cotutela entre a Universidade Federal do Paraná e a Universidade de Lisboa para obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas e em Farmácia, especialidade de Sócio Farmácia



Avaliação do uso das meta-análises em rede e sua importância para a prática clínica

Fernanda Stumpf Tonin

Orientadores: Prof. Doutor Roberto Pontarolo

Prof. Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Tese especialmente elaborada em regime de cotutela entre a Universidade Federal do Paraná e a Universidade de Lisboa para obtenção do grau de Doutor em Ciências Farmacêuticas e em Farmácia, especialidade de Sócio Farmácia

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Roberto Pontarolo

Vogais:

- Prof. Doutor Fernando Fernandez-Llimos
- Profa. Doutora Flávia Mori Sarti (Universidade de São Paulo, Brasil)
- Profa. Doutora Helena Hiemisch Lobo Borba (Consultora em ATS, Brasil)
- Prof. Doutor Daniel Umpierre (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas

ULISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ATA Nº117

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DA DEFESA DE DOUTORAMENTO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE DOUTOR EM FARMÁCIA - ESPECIALIDADE SÓCIO FARMÁCIA E EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

1 No dia vinte e nove de julho de dois mil e dezenove às treze horas e trinta minutos, no Anfiteatro
2 Galha Azul do Setor de Ciências da Saúde, localizado na Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, Campus
3 III da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Jardim Botânico - Curitiba - PR, Brasil, o presidente do
4 júri Prof. Dr. Roberto Pontarolo abriu a sessão pública de defesa da tese de doutoramento elaborada
5 em regime de cotutela de FERNANDA STUMPF TONIN, cuja tese tem como título **AVALIAÇÃO DO**
6 **USO DAS META-ANÁLISES EM REDE E SUA IMPORTÂNCIA PARA A PRÁTICA CLÍNICA**. O júri
7 das provas de doutoramento em cotutela, designado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação
8 em Ciências Farmacêuticas da UFPR, em acordo com o Conselho Científico da Faculdade de
9 Farmácia da Universidade de Lisboa (FFULisboa), Portugal, foi constituído pelos seguintes membros:
10 Prof. Dr. Roberto Pontarolo (orientador na UFPR), Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos (orientador na
11 ULisboa), Profª. Drª. Flávia Mori Sarti (Universidade de São Paulo, Brasil), Profª. Drª. Helena Hiemisch
12 Lobo Borba (consultora em ATS), e Prof. Dr. Daniel Umpierre de Moraes (Universidade Federal do Rio
13 Grande do Sul, Brasil). Dando início à sessão, o presidente passou a palavra à candidata, para que a
14 mesma apresentasse o seu trabalho aos presentes. Na sequência, a doutoranda foi arguida pelos
15 membros do júri, nos termos da normativa da UFPR. O presidente passou então a palavra a cada um
16 dos examinadores para suas respectivas arguições. A candidata respondeu a todos os
17 questionamentos de cada um dos arguidores. Em seguida, os orientadores da doutoranda na UFPR e
18 na ULisboa fizeram uso da palavra para as suas considerações finais. Após reunião em sessão
19 reservada, o júri deliberou e decidiu, **por unanimidade**, pela **APROVAÇÃO** da candidata com
20 **DISTINÇÃO E LOUVOR**, de acordo com os critérios definidos pelo Colegiado da UFPR e pelo
21 Conselho Científico da FFULisboa e de acordo com os termos previstos nos regulamentos de ambas
22 as Instituições; tendo em consideração a excelência da tese e a dedicação, habilidades de pensamento
23 científico e pesquisa da candidata, que publicou, como primeira autora, seis artigos originais da tese
24 em revistas internacionalmente reconhecidas com arbitragem científica. O júri deliberou por
25 unanimidade não solicitar correções na versão definitiva da tese. O júri divulgou o resultado
26 formalmente à aluna e aos presentes com a leitura do parecer final do júri. A outorga do título de
27 Doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento
28 das Instituições envolvidas na cotutela. Nada mais havendo a tratar, o presidente deu por encerrada a
29 sessão, da qual eu, Roberto Pontarolo, lavrei a presente ata, a ser assinada por mim e pelos membros
30 do júri.

CURITIBA, 29 de julho de 2019.

Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Orientador na UFPR e presidente do júri

Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos
Orientador na ULisboa

Profª. Drª. Flávia Mori Sarti
Universidade de São Paulo

Profª. Drª. Helena Hiemisch Lobo Borba
Consultora em ATS

Prof. Dr. Daniel Umpierre de Moraes
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Àquelas que me inspiraram a sonhar

AGRADECIMENTOS

“Science without religion is lame; religion without science is blind”
(Albert Einstein)

Agradeço a Deus por me proporcionar força e sabedoria nessa caminhada;

Aos meus pais, Ilona Vivian e Valdir Roberto, meus mais sinceros agradecimentos pelos esforços dispensados com minha educação e formação. Se cheguei até aqui é porque vocês sempre estiveram ao meu lado. Agradeço, em especial, à minha mãe pelos conselhos e amor incondicional. Foi você quem me apresentou, pela primeira vez, ao mundo apaixonante da pesquisa e à academia. Hoje, vejo que sigo, confiante e orgulhosa, muitos dos seus passos.

Aos meus irmãos Eduardo Tadeu, Fabianna e Ricardo Tadeu, agradeço pelo carinho, incentivo e boas risadas do quarteto fantástico. Vocês sempre farão parte da minha história e das minhas loucuras;

A todos aqueles que direta e indiretamente contribuíram para execução desta Tese, em especial aos colegas do Grupo de Estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (GEATS) e Centro de Estudos em Biofarmácia (CEB) - Universidade Federal do Paraná, e aos colegas, amigos e professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, meu muito obrigada;

Aos meus orientadores Roberto Pontarolo e Fernando Fernandez-Llimos, a quem admiro pessoal e profissionalmente, agradeço pelos ensinamentos, paciência, dedicação e incentivo dispensados para concretização desta Tese e de muitos outros projetos. Obrigada pelas oportunidades proporcionadas durante esses quatro anos, pela convivência e grande amizade. Acredito que formamos um bom trio de trabalho e espero poder continuar essa caminhada ao lado de vocês.

Tudo vale a pena quando a alma não é pequena
(Fernando Pessoa)

NOTAS DO AUTOR

A presente tese foi redigida com algumas ressalvas de formatação:

- O documento foi estruturado para atender às normativas de ambas as instituições de ensino superior (Universidade Federal do Paraná e Universidade de Lisboa), uma vez que se trata de uma tese em co-tutela;
- O documento foi estruturado em capítulos, referentes aos principais estudos publicados durante esta tese para facilitar a compreensão de todo o trabalho;
- As ilustrações e tabelas foram numeradas por capítulo com objetivo de permitir uma leitura mais dinâmica;
- Foi utilizado o sistema numérico de citação para facilitar a leitura do texto, uma vez que um grande número de referências é usualmente mencionado em estudos da área de síntese de evidências;
- Os principais termos da área, sempre que possível, foram traduzidos para o português, porém, aqueles cuja tradução ainda não está bem estabelecida na literatura foram mantidos em inglês para evitar interpretações errôneas;
- As abreviaturas e siglas dos principais termos da área foram mantidas em inglês;
- As figuras foram mantidas em seu formato e idioma originais com notas e legendas explicativas adicionadas sempre que necessário.

RESUMO

O crescente volume de informações geradas na área de saúde – com a publicação de um grande número de artigos científicos todos os anos – aponta para a necessidade de aperfeiçoamento de ferramentas de sínteses de evidência capazes de direcionar à melhores condutas clínicas e tomadas de decisão sobre novas tecnologias em saúde. Nesse contexto, foi introduzida a técnica estatística *network meta-analysis* (meta-análise em rede), uma extensão das meta-análises convencionais, como uma alternativa relativamente barata e de rápida execução. Essa técnica é capaz de reunir em um único modelo evidências diretas (ou seja, a partir de comparações disponíveis na literatura) e indiretas (ou seja, estimadas a partir de um comparador comum) entre todas as tecnologias em saúde disponíveis para uma determinada condição clínica. Porém, a condução e reporte das meta-análises em rede ainda apresentam múltiplos desafios que vão desde a concepção do estudo, passando pela condução das análises estatísticas, reporte dos resultados, até a interpretação final e uso da evidência na prática. Assim, o objetivo desta tese foi avaliar as características, técnica de condução e de reporte de meta-análise em rede para produção de evidência científica. Para tanto, foram conduzidas revisões sistemáticas e de escopo para compor o cenário mundial das publicações de meta-análises em rede de intervenções farmacológicas. Foram avaliadas, também, a qualidade metodológica e conformidade de condução e reporte destes estudos com guias e recomendações internacionais. Métricas de geometria de rede para descrição padronizada dos diagramas de rede das meta-análises foram propostas a partir da literatura sobre *social network analysis* (análise social de redes) e teoria de grafos. Além disso, dois exemplos de aplicabilidade foram realizados para demonstrar a possibilidade de uso das meta-análises em rede em diferentes cenários, como na avaliação de intervenções não-farmacológicas complexas, e em conjunto com outras técnicas estatísticas, como modelos de análise de decisão e aceitabilidade (*multicriteria decision analysis*). Os resultados aqui encontrados demonstram que a qualidade de condução e reporte das meta-análises em rede ainda é sub-ótima, apesar da rápida disseminação desse tipo de publicação em todo o mundo. Editores, revisores de revistas científicas e órgãos de financiamento de pesquisa devem incentivar autores a consultar ferramentas adicionais para aumentar a transparência, reprodutibilidade e qualidade das pesquisas, incluindo o reporte da geometria dos diagramas de rede. A literatura ainda carece do desenvolvimento e validação de uma ferramenta de avaliação de qualidade metodológica específica para meta-análises em rede. Pesquisas que explorem a maneira mais adequada de transposição dos resultados obtidos para prática são necessárias a fim de facilitar a interpretação das evidências por parte dos principais usuários finais: profissionais de saúde, gestores e políticos.

Palavras-chave: 1. Meta-análise em rede. 2. Prática baseada em evidência. 3. Mapeamento. 4. Qualidade metodológica.

ABSTRACT

The increasing volume of information in the healthcare area, with the publication of a large number of scientific articles every year, points towards the need to improve the available tools for evidence synthesis, in order to lead to better decision making on healthcare technologies. In this context, the statistical technique network meta-analysis, an extension of conventional meta-analyses, was introduced as a relatively inexpensive and fast-performing alternative. This technique is able to account in one single model both direct (i.e., from comparisons available in the literature) and indirect (i.e., estimated from a common comparator) evidence across all available healthcare technologies for a given clinical condition. However, the conduction and report of network meta-analysis still presents multiple challenges ranging from the conception of the study, conduct of statistical analyses, summary of results, interpretation and use of the evidence in practice. Thus, the aim of this thesis was to evaluate the characteristics, conduction and report of published network meta-analyses. Systematic and scoping reviews were performed to map the worldwide scenario of publications of network meta-analyses of pharmacological interventions. The methodological quality and conduction and report compliance of these studies with international guides and recommendations were also evaluated. Metrics of network geometry were proposed based on the literature on social network analysis and graph theory to standardize the description of network diagrams. In addition, two practical cases (examples) were conducted to demonstrate the use of network meta-analysis in different settings, such as for the evaluation of complex non-pharmacological interventions, and together with other statistical techniques such multicriteria decision analysis. Our results demonstrated that quality of conduction and report of network meta-analyses is still sub-optimal, despite the rapid dissemination of this type of publication worldwide. Editors, peer reviewers, and research funding bodies should encourage authors to consult additional tools to increase the transparency, reproducibility, and quality of research, including the report of geometry of the networks. The literature still lacks the development and validation of a specific methodological quality assessment tool for network meta-analysis. Further studies should explore the most appropriate way of translating the results obtained in network meta-analysis into practice in order to facilitate the interpretation of the evidence by the main end users: health professionals, decision-makers and politicians.

Keywords: 1. Network meta-analysis. 2. Evidence-based practice. 3. Mapping. 4. Methodological quality.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Artigos científicos publicados

Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharm Pract (Granada)*. 2017 Jan-Mar;15(1):943.

Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, Sanches AC, Wiens A, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. *J Pharm Pharmacol*. 2017 Dec;69(12):1672-1683.

Tonin FS, Steimbach LM, Mendes AM, Borba HH, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Mapping the characteristics of network meta-analyses on drug therapy: A systematic review. *PLoS One*. 2018 Apr 30;13(4):e0196644.

Tonin FS, Wiecek E, Torres-Robles A, Pontarolo R, Benrimoj SCI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. An innovative and comprehensive technique to evaluate different measures of medication adherence: The network meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2018 May 19.

Tonin FS, Borba HH, Leonart LP, Mendes AM, Steimbach LM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: implications from a systematic review. *Int J Epidemiol*. 2018.

Tonin FS, Borba HH, Mendes AM, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. *PLoS One*. 2019 Feb 20;14(2):e0212650.

Apresentação oral em evento científico

Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Delays in network meta-analysis publication: a systematic review and statistical analysis. In: *JBI Conference of the Americas - Evidence Implementation*. São Paulo, Brasil, 2017.

Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Network meta-analysis: application and practical use. In: *1st International Conference Pharmacy Practice Research*. Lisboa, Portugal, 2018.

Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Application and Practical Use of the Network Meta-Analysis. In: *10th iMed.Ulisboa Postgraduate Students' Meeting & 3rd i3DU Meeting*. Lisboa, Portugal, 2018.

Pôster em evento científico

Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Network meta-analysis: a systematic review of publication characteristics. In: 6th Pharmaceutical Sciences World Congress. Estocolmo, Suécia, 2017.

Tonin FS, Borba HH, Mendes AM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Assessing the quality of report in network meta-analysis: a systematic review. In: 46th ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Heidelberg, Alemanha, 2017.

Tonin FS, Borba HH, Steimbach LM, Mendes AM, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Characterization of worldwide publications on network meta-analyses: a systematic review. In: ISPOR 6th Latin American Conference. São Paulo, Brasil, 2017.

Tonin FS, Wiecek E, Torres-Robles A, García-Cardenas V, Benrimoj SI, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. The use of network meta-analysis to evaluate different measures of medication adherence. In: Encontro com Ciência e Tecnologia em Portugal, Lisboa, Portugal, 2018.

Tonin FS, Wiecek E, Torres-Robles A, García-Cardenas V, Benrimoj SI, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. The use of network meta-analysis to compare different measures of medication adherence. In: ISPOR Europe. Barcelona, Espanha, 2018.

Tonin FS, Borba HH, Leonart LP, Ferreira VL, Wiens A, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Report of network meta-analysis geometry: a systematic review and metrics recommendation. In: ISPOR Europe. Barcelona, Espanha, 2018.

Menção honrosa

Finalista do prêmio *Best Poster Presentations*. In: 6th ISPOR Latin America Conference. São Paulo, Brasil, 2017.

Certificado de Excelência *Melhor artigo do ano* (2018) no I Simpósio de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná. Curitiba, Brasil, 2018.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1	– ANTECEDENTES TEÓRICOS E ESCOPO GERAL.....	21
FIGURA 1.1	– CLASSIFICAÇÃO GERAL DOS TIPOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICOS.....	28
FIGURA 1.2	– PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS.....	33
FIGURA 1.3	– SUGESTÃO PARA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS.....	34
FIGURA 1.4	– FÓRMULAS PARA O CÁLCULO DAS PRINCIPAIS MEDIDAS DE EFEITO.....	41
FIGURA 1.5	– EXEMPLOS DE META-ANÁLISES CONVENCIONAIS.....	43
FIGURA 1.6	– META-ANÁLISE INDIRETA.....	46
FIGURA 1.7	– MODELOS DE META-ANÁLISES EM REDE, RECONHECIDOS COMO “NMA”	48
FIGURA 1.8	– COMPONENTES DO DIAGRAMA DA META-ANÁLISE EM REDE.....	50
FIGURA 1.9	– REPRESENTAÇÃO TÍPICA DOS RESULTADOS DE META- ANÁLISE EM REDE.....	57
FIGURA 1.10	– REPRESENTAÇÃO DAS PROBABILIDADES DE RANQUEAMENTO.....	58
FIGURA 1.11	– ELOS PARA EXECUÇÃO DA TESE.....	62
CAPÍTULO 2	– MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE.....	63
FIGURA 2.1	– FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA...	69
FIGURA 2.2	– MAPA DAS COLABORAÇÕES EM PUBLICAÇÕES DE NMA.....	70
FIGURA 2.3	– MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE PUBLICAÇÕES DE NMA.....	71
FIGURA 2.4	– PORCENTAGEM DE NMA CUMPRINDO OS PARÂMETROS METODOLÓGICOS DO ESCORE AO LONGO DOS ANOS.....	76
FIGURA 2.5	– CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE METODOLÓGICO E O ANO DE PUBLICAÇÃO DAS NMA.....	76
CAPÍTULO 3	– QUALIDADE METODOLÓGICA E DE REPORTE.....	83
FIGURA 3.1	– FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA ATUALIZADA.....	89
FIGURA 3.2	– PROPORÇÃO DE NMA PUBLICADAS DE ACORDO COM AS DATAS DE PUBLICAÇÃO DAS DECLARAÇÕES PRISMA E PRISMA-NMA.....	91
FIGURA 3.3	– PADRÃO DE PUBLICAÇÃO DE NMA POR REGIÃO GEOGRÁFICA.....	92

FIGURA 3.4	– COLABORAÇÃO INTERNACIONAL PARA PUBLICAÇÃO DE NMA (POR ANO).....	92
FIGURA 3.5	– DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DAS NMA PELAS FERRAMENTAS: (A) R-AMSTAR; (B) PRISMA; (C) PRISMA-NMA; (D) PRISMA-SCORE.....	93
FIGURA 3.6	– BOXPLOT AGRUPADO DA PORCENTAGEM DOS ESCORES OBTIDO PELAS NMA AO LONGO DOS ANOS.....	94
FIGURA 3.7	– RESULTADOS COMPLETOS PARA R-AMSTAR E GRÁFICO EM ESTRELA COM A PROPORÇÃO DE NMA CUMPRINDO OS ITENS DA FERRAMENTA.....	97
FIGURA 3.8	– CORRELAÇÃO DO ESCORE NORMALIZADO PRISMA-SCORE COM: (I) R-AMSTAR; (II) FATOR DE IMPACTO; (III) DATA DE ACEITE DOS ARTIGOS.....	102
FIGURA 3.9	– CORRELAÇÃO DO ESCORE NORMALIZADO PRISMA-SCORE COM O FATOR DE IMPACTO DAS PUBLICAÇÕES DOS PAÍSES MAIS PRODUTIVOS.....	102
CAPÍTULO 4	– MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE.....	108
FIGURA 4.1	– FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE INCLUSÃO DAS NMA PARA REPRODUÇÃO DOS GRÁFICOS DE REDE E AVALIAÇÃO DA GEOMETRIA.....	115
FIGURA 4.2	– ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA AVALIAÇÃO DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDES DE NMA COM IGUAL NÚMERO DE NÓS E ARESTAS.....	117
FIGURA 4.3	– ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA AVALIAÇÃO DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDES DE NMA COM IGUAL ESTRUTURA E DIFERENTE NÚMERO DE ESTUDOS.....	118
FIGURA 4.4	– GRÁFICOS DE BLAND-ALTMAN E TESTE DE CONCORDÂNCIA DE LIN.....	121
CAPÍTULO 5	– ESTUDOS DE CASO COM META-ANÁLISES EM REDE.....	126
FIGURA 5.1	– FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DO CASO 1.....	134
FIGURA 5.2	– AVALIAÇÃO GERAL DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO CASO 1.....	137
FIGURA 5.3	– AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIO PARA CADA ESTUDO INCLUÍDO NO CASO 1.....	137
FIGURA 5.4	– DIAGRAMAS DE REDE DE COMPARAÇÃO PARA OS DESFECHOS DE INTERESSE DO CASO 1.....	139
FIGURA 5.5	– RESULTADOS DA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA TODOS OS DESFECHOS DO CASO 1.....	140
FIGURA 5.6	– RESULTADOS DA META-ANÁLISE DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES PARA CADA DESFECHO DO CASO 1.....	142

FIGURA 5.7	– RANQUEAMENTO DAS INTERVENÇÕES PARA CADA DESFECHO DO CASO 1.....	143
FIGURA 5.8	– ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (SMAA): CENÁRIO GERAL.....	144
FIGURA 5.9	– ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (SMAA): CENÁRIOS ALTERNATIVOS.....	145
FIGURA 5.10	– FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DO CASO 2.....	158
FIGURA 5.11	– AVALIAÇÃO GERAL DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO CASO 2.....	159
FIGURA 5.12	– DIAGRAMAS DE REDE DAS DIFERENTES MEDIDAS DE ADESÃO PARA INTERVENÇÕES COMPLEXAS.....	160
FIGURA 5.13	– RESULTADOS DA META-ANÁLISE DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES DO CASO 2.....	162
FIGURA 5.14	– RESULTADOS DA META-ANÁLISE DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES PARA AS MEDIDAS DE ADESÃO COMPOSTAS.....	164

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1	– ANTECEDENTES TEÓRICOS E ESCOPO GERAL.....	21
TABELA 1.1	– CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	29
TABELA 1.2	– VARIAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	31
TABELA 1.3	– CONCEITOS GERAIS EM META-ANÁLISE EM REDE.....	49
CAPÍTULO 2	– MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE.....	63
TABELA 2.1	– CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DAS NMA.....	72
TABELA 2.2	– DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DE REDE E ESTATÍSTICA...	75
CAPÍTULO 3	– QUALIDADE METODOLÓGICA E DE REPORTE.....	83
TABELA 3.1	– PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS NMA.....	90
TABELA 3.2	– COMPARAÇÕES DOS RESULTADOS DE CUMPRIMENTO DE REPORTE DAS NMA UTILIZANDO CHECKLISTS PRISMA E PRISMA-NMA.....	99
CAPÍTULO 4	– MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE.....	108
TABELA 4.1	– DEFINIÇÃO DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE.....	112
TABELA 4.2	– FORMULAS DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE.....	114
TABELA 4.3	– AVALIAÇÃO DA GEOMETRIA DE REDE DAS NMA.....	116
TABELA 4.4	– ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE AS MÉTRICAS PROPOSTAS PARA GEOMETRIA DE REDE.....	120
CAPÍTULO 5	– ESTUDOS DE CASO COM META-ANÁLISES EM REDE.....	126
TABELA 5.1	– CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	136
TABELA 5.2	– CATEGORIAS DE INTERVENÇÕES PARA MELHORAR A ADESÃO À MEDICAÇÃO.....	155
TABELA 5.3	– RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA.....	162
TABELA 5.4	– IMPACTO DOS COMPONENTES SIMPLES DAS INTERVENÇÕES COMPLEXAS NAS MEDIDAS DE ADESÃO....	163

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB	– <i>amphotericin B</i> (anfotericina B)
ABCD	– <i>AB colloidal dispersion</i> (anfotericina B dispersão coloidal)
ABLC	– <i>AB lipid complex</i> (anfotericina B complexo lipídico)
AHRQ	– <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AMSTAR	– <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
ARR	– <i>absolute risk reduction</i> (redução do risco absoluto)
ATS	– avaliação de tecnologia em saúde
CADTH	– <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCOHTA	– <i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment</i>
CEA	– <i>cost-effectiveness analysis</i> (análise de custo efetividade)
CI	– <i>confidence interval</i> (intervalo de confiança)
CONSORT	– <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
Cri	– <i>credibility interval</i> (intervalo de credibilidade)
EQUATOR	– <i>Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research</i>
EUnetHTA	– <i>European Network for Health Technology Assessment</i>
GRADE	– <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	– <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	– <i>health technology assessment</i>
HTAsiaLink	– <i>Health Technology Assessment Asia Link</i>
ICER	– <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> (razão incremental de custo efetividade)
IFI	– <i>invasive fungal infection</i> (infecção fúngica invasiva)
INAHTA	– <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
iQEhc	– <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
IQR	– <i>interquartil range</i> (intervalo interquartilico)
ISPOR	– <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
ITC	– <i>adjusted indirect treatment comparison</i> (análise indireta ajustada de tratamento)

JCR	– <i>Journal Citation Reports</i>
LAB	– <i>liposomal AB</i> (anfotericina lipossomal)
MCDA	– <i>multicriteria decision analysis</i> (análise de decisão multicritério)
MCMC	– <i>Monte Carlo Markov Chain</i> (cadeias de Monte Carlo Markov)
MEMS	– <i>Medication Event Monitoring Systems</i>
MTC	– <i>multiple or mixed treatment comparison</i> (comparação múltipla ou mista de tratamento)
MTM	– <i>multiple or mixed treatment comparison meta-analysis</i> (meta-análise comparativa múltipla ou mista de tratamento)
NCCHTA	– <i>National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NICE	– <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	– <i>network meta-analysis</i> (meta-análise em rede)
NNH	– <i>number needed to harm</i> (número necessário para causar dano)
NNT	– <i>number needed to treat</i> (número necessário para tratar)
OR	– <i>odds ratio</i> (razão de chance)
OSF	– <i>Open Science Framework platform</i>
p. ex.	– por exemplo
PI	– <i>prediction interval</i> (intervalo de predição)
PRISMA	– <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PRISMA-NMA	– <i>PRISMA for Network Meta-analysis</i>
PROSPERO	– <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
R-AMSTAR	– <i>Revised version of AMSTAR</i>
RR	– <i>relative risk</i> (risco relativo)
RRR	– <i>relative risk reduction</i> (redução do risco relativo)
SMAA	– <i>stochastic multicriteria acceptability analysis</i> (análise estocástica de aceitabilidade multicritério)
STROBE	– <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUCRA	– <i>surface under the cumulative ranking curve analysis</i> (superfície sob a análise da curva de classificação cumulativa)
VOI	– <i>value of information analysis</i> (análise de valor da informação)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – ANTECEDENTES TEÓRICOS E ESCOPO GERAL	21
1 PRÊAMBULO	22
1.1 EVIDÊNCIA	24
1.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	25
1.3 TIPOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICOS E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	27
1.4 REVISÕES DE ESCOPO	34
1.5 REVISÕES SISTEMÁTICAS	35
1.6 META-ANÁLISES	38
1.6.1 Meta-análises convencionais	42
1.6.2 Meta-análises em rede	45
1.6.2.1 Evolução dos métodos para meta-análises indiretas	46
1.6.2.2 Estrutura das meta-análises em rede	49
1.6.2.3 Definições estatísticas: inferências frequentista e Bayesiana	51
1.6.2.4 Pressupostos para meta-análise em rede	53
1.6.2.5 Condução e apresentação de resultados	55
1.7 JUSTIFICATIVA	60
1.8 OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS	62
1.8.1 Objetivo geral	62
1.8.2 Objetivos específicos	62
CAPÍTULO 2 – MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE	63
2 META-ANÁLISES EM REDE DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS	64
2.1 INTRODUÇÃO	64
2.2 OBJETIVOS	65
2.3 MÉTODOS	65
2.3.1 Delineamento da pesquisa	65
2.3.2 Busca e critérios de elegibilidade	65
2.3.3 Extração e análise de dados	66
2.3.4 Análises estatísticas	67
2.4 RESULTADOS	68
2.5 DISCUSSÃO	77
2.6 CONCLUSÃO	81
CAPÍTULO 3 – QUALIDADE METODOLÓGICA E DE REPORTE	83
3 CONDUÇÃO E REPORTE DAS META-ANÁLISES EM REDE	84
3.1 INTRODUÇÃO	84
3.2 OBJETIVOS	86

3.3 MÉTODOS.....	86
3.3.1 Delineamento da pesquisa	86
3.3.2 Busca e critérios de elegibilidade	86
3.3.3 Extração de dados e avaliação da qualidade e reporte	87
3.3.4 Análises estatísticas	88
3.4 RESULTADOS	89
3.5 DISCUSSÃO.....	103
3.6 CONCLUSÃO	106
CAPÍTULO 4 – MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE.....	108
4 GEOMETRIA DOS DIAGRAMAS DE REDE.....	109
4.1 INTRODUÇÃO.....	109
4.2 OBJETIVOS.....	110
4.3 MÉTODOS.....	111
4.3.1 Delineamento da pesquisa	111
4.3.2 Extração de dados, reprodução das redes e adaptação de métricas ...	111
4.3.3 Análises estatísticas e de sensibilidade.....	113
4.4 RESULTADOS	115
4.5 DISCUSSÃO.....	122
4.6 CONCLUSÃO	125
CAPÍTULO 5 – ESTUDOS DE CASO COM META-ANÁLISES EM REDE	126
5 EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DAS META-ANÁLISES EM REDE	127
5.1 INTRODUÇÃO.....	127
5.2 OBJETIVOS.....	129
5.3 ESTUDO 1: COMPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS.	130
5.3.1 Introdução.....	130
5.3.2 Métodos.....	131
5.3.2.1 Delineamento da pesquisa	131
5.3.2.2 Busca e critérios de elegibilidade	131
5.3.2.3 Extração e síntese de dados	132
5.3.2.4 Análise de decisão multicritério	133
5.3.3 Resultados.....	134
5.3.4 Discussão	146
5.3.5 Conclusão.....	149
5.4 ESTUDO 2: COMPARAÇÃO DE INTERVENÇÕES NÃO-FARMACOLÓGICAS	150
5.4.1 Introdução.....	150
5.4.2 Métodos.....	152

5.4.2.1 Delineamento da pesquisa	152
5.4.2.2 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade	152
5.4.2.3 Extração de dados, definição de variáveis e avaliação da qualidade	154
5.4.2.4 Análises estatísticas	155
5.4.3 Resultados	156
5.4.4 Discussão	165
5.4.5 Conclusão	169
6 COMENTÁRIOS FINAIS	170
REFERÊNCIAS	173
APÊNDICES	196
ARTIGOS PUBLICADOS (PRIMEIRA PÁGINA)	233

CAPÍTULO 1 – ANTECEDENTES TEÓRICOS E ESCOPO GERAL

Publicado em: Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. Pharm Pract (Granada). 2017 Jan-Mar;15(1):943.

1 PRÊAMBULO

A literatura científica contribui ativamente com a divulgação de grande número de informações, redefinindo constantemente o conhecimento e tornando-o disponível para apoiar decisões em diversas áreas (p. ex. área da saúde), sejam essas para escolha da melhor abordagem terapêutica junto ao paciente ou para a incorporação de uma nova tecnologia em saúde em determinado cenário ^{1,2}.

Entretanto, nas últimas décadas, profissionais de saúde e gestores têm se deparado com uma grande quantidade de informações – muitas vezes discordantes entre si –, e cuja velocidade de disseminação inviabiliza a constante atualização do conhecimento ^{3,4}. A partir disso, surgiu o termo “medicina baseada em evidências”, ou mais recentemente “práticas” baseadas em evidências, que se referem ao uso consciente e explícito das melhores e mais atualizadas informações em saúde, as quais podem ser quantificadas, modeladas, prontamente comunicadas e facilmente transpostas para a prática clínica ^{5,6}.

A prática baseada em evidências faz uso de ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da informática e da metodologia científica para reunir e apresentar resultados de um determinado tema. Os estudos secundários do tipo revisões sistemáticas são considerados as melhores fontes de informação em saúde, pois reúnem evidências empíricas (como informações de eficácia e segurança de uma tecnologia em saúde) a partir de dados de estudos primários (p. ex. ensaios clínicos randomizados) de modo explícito e sistemático, minimizando potenciais vieses ⁷⁻⁹. Já revisões do tipo escopo (*scoping study* ou *scoping review*) têm como objetivos mapear os principais conceitos que apoiam determinada área de conhecimento e identificar as lacunas existentes na literatura. Ambos os tipos de revisões, sistemáticas e de escopo, podem incluir ainda um componente estatístico, denominado meta-análise, o qual aumenta o poder da evidência ¹⁰⁻¹².

Tradicionalmente, as meta-análises são utilizadas para comparações entre duas intervenções ou tecnologias em saúde, sendo denominadas meta-análises convencionais ou tradicionais (*pairwise meta-analysis*). No entanto, devido à necessidade de se ter um cenário mais coerente de todas as

comparações disponíveis de determinadas tecnologias em saúde, outros métodos têm sido investigados ¹³.

Esses métodos incluem as meta-análises em rede (*network meta-analysis*), podendo também ser denominadas meta-análise indireta (*indirect meta-analysis*), meta-análise de comparações mistas de tratamentos ou meta-análise de comparações múltiplas (*mixed treatment comparisons meta-analysis*; *multiple treatments meta-analysis*). Essas técnicas são consideradas uma extensão das meta-análises tradicionais, uma vez que permitem combinar evidências diretas (ou seja, disponíveis na literatura) com indiretas (ou seja, estimadas matematicamente) a partir de um comparador comum ^{14,15}. Isso aumenta a precisão da estimativa dos efeitos relativos entre todas as intervenções, mesmo quando há ausência de comparações diretas (*head-to-head*), sendo especialmente importante em casos em que intervenções são comparadas apenas com placebo ou cuidado usual, mas não entre si ^{16,17}. Ademais, através dessa ferramenta estatística, é possível elencar todas as intervenções em posições (ranqueamento ou *ranking order*), prevendo qual delas apresenta o maior benefício para um determinado cenário ¹⁸.

Nos últimos anos, notou-se um aumento considerável de publicações utilizando meta-análises em rede para avaliação de intervenções em saúde, uma vez que esses novos métodos podem auxiliar a determinar a melhor intervenção disponível. Além disso, agências internacionais como *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH - Canadá), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE - Reino Unido), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (iQEhc - Alemanha), *Haute Autorité de Santé* (HAS - França) têm recomendado e incentivado o uso dessa ferramenta para avaliação de tecnologias em saúde ^{2,19,20}.

Porém, embora os pressupostos subjacentes às meta-análises convencionais estejam bem descritos na literatura, os que dizem respeito às meta-análises em rede são mais complexos, propensos a interpretações errôneas e de pouca familiaridade aos profissionais de saúde e gestores. A condução e reporte desse tipo de estudo ainda apresenta múltiplos desafios que vão desde a concepção de uma meta-análise em rede – incluindo os critérios para eleger as intervenções a serem avaliadas e condução das análises

estatísticas – até o reporte dos resultados e uso apropriado da evidência final na prática ²¹.

1.1 EVIDÊNCIA

O termo “evidência” (do latim *evidentiā,ae*: visibilidade, clareza, transparência, prova, fundamento) refere-se a tudo aquilo que não dá margem à dúvida, sendo característica própria do conhecimento em seu grau máximo. Esse termo é usualmente empregado na ciência para definir elementos que apoiam ou refutam uma ideia, teoria ou hipótese ²².

A definição mais comumente utilizada para a expressão expandida “prática baseada em evidências” (inicialmente “medicina baseada em evidências”) foi elaborada pelo médico norte-americano David L. Sackett na década de 1990, como sendo o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores e mais atualizadas evidências para tomadas de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais. Ou seja, é uma abordagem interdisciplinar da prática clínica que integra os princípios básicos da busca das melhores evidências (ou seja, provas) disponíveis, aliado à experiência clínica do profissional e às preferências e valores do paciente ^{1,6}. Práticas baseadas em evidências fundamentam-se principalmente em pesquisa, utilizando para isso diferentes ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da informática e da metodologia científica. Seu objetivo final é apresentar informações que possam apoiar as tomadas de decisão por parte dos profissionais de saúde e outros tomadores de decisão, minimizando práticas inseguras ou arriscadas e potencializando benefícios aos pacientes, ou seja, melhores resultados em saúde ^{8,23}.

Nos últimos anos, entretanto, as práticas baseadas em evidência se espalharam por diversas outras áreas de atuação para além da saúde, uma vez que os mesmos princípios de pesquisa (coleta rigorosa de informações e análise crítica) podem ser aplicados a essas atividades (p. ex. serviços sociais, psicologia, justiça, engenharia) ²⁴⁻²⁶. Ademais, a abordagem que era inicialmente direcionada a decisões a nível clínico individual (foco no paciente), como consta

na própria definição de Sackett, expandiu-se para cenários de saúde pública e elaboração de políticas e ações de saúde nacionais e internacionais. Nesse contexto, surge o processo conhecido como avaliação de tecnologias em saúde, com objetivo de subsidiar decisões de utilização e financiamento de tecnologias em um determinado cenário ²⁷⁻²⁹.

1.2 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Tecnologias em saúde são todas as formas de conhecimento e habilidades organizadas que podem ser aplicadas para a solução ou a redução de problemas de saúde de indivíduos ou populações, incluindo, portanto, intervenções como medicamentos, vacinas, equipamentos e suprimentos (p. ex. ventilador, marcapassos cardíacos, luvas cirúrgicas, testes diagnósticos), dispositivos médicos, procedimentos médicos e cirúrgicos, e sistemas organizacionais e de suporte (p. ex. bancos de sangue, prontuários, sistemas de informação e de garantia da qualidade) dentro dos quais os cuidados com a saúde são oferecidos ^{29,30}. As tecnologias podem ainda ser classificadas quanto ao seu propósito, como em: prevenção (para proteger os indivíduos contra uma doença ou limitar a extensão de sequelas); triagem (para detecção de doenças, anormalidades ou fatores de risco); diagnóstico (para identificar a causa e natureza ou extensão de uma doença); tratamento (para melhorar ou manter o estado de saúde do paciente, evitar uma deterioração maior ou como paliativo); reabilitação (para restaurar, manter ou melhorar a função de um indivíduo em capacidade física ou mental) ^{28,30}.

Comum a todas as áreas, inclusive para prestação de serviços de saúde, é a disponibilidade limitada de recursos financeiros, o que resulta na necessidade de tomadas de decisão por parte de gestores e políticos. Essas decisões dizem respeito à maneira como o sistema de saúde está organizado, a quais tecnologias ou intervenções podem ser oferecidas em cada ambiente, e como essas devem ser disponibilizadas para resultar em ganhos de saúde ideais com os recursos disponíveis, respeitando também as expectativas dos pacientes. Para tanto, os tomadores de decisão precisam de informações

explícitas, rigorosas e atualizadas sobre as opções disponíveis e seus potenciais efeitos ^{31,32}.

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), do inglês *Health Technology Assessment* (HTA), pode ser conceituada como um processo contínuo de avaliação que propõe o estudo sistemático das consequências (médicas, organizacionais, econômicas e sociais), tanto a curto quanto a longo prazo, da implementação e utilização de uma determinada tecnologia ou de um grupo de tecnologias dentro do sistema de saúde. Por adotar um enfoque abrangente, a ATS realiza análises nas diferentes fases do ciclo de vida da tecnologia em investigação (inovação, difusão inicial, incorporação, ampla utilização e abandono) a partir de diferentes perspectivas (pagadores). Os atributos básicos que são levados em consideração são eficácia, efetividade, segurança e eficiência da tecnologia ^{27,29,31}.

As atividades de ATS são conduzidas por diversas entidades, incluindo agências governamentais, companhias de seguro, indústria médica, associações profissionais, hospitais, instituições privadas com ou sem fins lucrativos e instituições universitárias. Redes internacionais de ATS incluem: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *European Network for Health Technology Assessment* (EUneHTA), *Health Technology Assessment Asia Link* (HTAsiaLink), *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR). Estas são geralmente compostas por agências nacionais como: *National Coordinating Centre for Health Technology Assessment* (NCCHTA – Reino Unido), *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA – Canadá), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ – Estados Unidos da América) ^{2,32}.

Seja para elaboração de documentos em ATS ou para tomadas de decisão clínica junto ao paciente individual, os tomadores de decisão devem ter conhecimento dos tipos de estudos epidemiológicos disponíveis (fontes de informação), bem como de sua qualidade, o que implica compreender uma hierarquia (ou níveis) de evidência.

1.3 TIPOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICOS E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA

Estudos epidemiológicos (primários e secundários) são a principal fonte de informação para geração de evidência, pois incluem a vigilância, análise e experimentação dos fatores (físicos, biológicos, sociais, culturais ou comportamentais) que influenciam a saúde ³³.

Desde a escolha do delineamento mais apropriado para um estudo epidemiológico, até a interpretação dos resultados obtidos e seu uso como evidência na prática são etapas importantes que envolvem o conhecimento de conceitos em epidemiologia. Cada delineamento epidemiológico apresenta vantagens e desvantagens, e os pesquisadores devem levar em consideração todas as potenciais fontes de viés e de confusão, e tentar minimizá-las. Os elementos básicos dos estudos são a população a ser estudada (amostra); a intervenção, exposição ou condição em estudo, bem como presença ou não de comparadores (controle); o horizonte temporal do estudo; as variáveis medidas (desfechos/resultados) e variáveis intervenientes ou de confusão ^{34,35}.

A FIGURA 1.1 ilustra a classificação geral dos principais tipos de estudos epidemiológicos primários, ou seja, investigações originais. Inicialmente, os estudos podem ser classificados como observacionais (o investigador limita-se a observar a evolução da variável em estudo) ou intervencionais, também chamados experimentais (a variável em estudo é introduzida pelo investigador). Outra classificação diz respeito à presença de um grupo controle ou comparador que permite uma comparação direta e objetiva com o grupo em estudo (p. ex. exposto *versus* não exposto; com intervenção *versus* sem intervenção), sendo esta distinção fundamental para quantificação de variáveis. Estudos controlados apresentam maior validade uma vez que permitem a avaliação do efeito real de uma tecnologia, com redução de possíveis vieses da investigação. Adicionalmente, os estudos podem ser classificados com relação ao período no qual os dados foram registrados em relação ao tempo no qual o estudo decorreu. Estudos retrospectivos são aqueles conduzidos no tempo “presente”, porém avaliando dados previamente coletados (“passado”). Estudos prospectivos são aqueles que se propõem a conduzir o estudo (“presente”) e coletar os dados para análise posterior (“futuro”) ³⁶⁻³⁸.



FIGURA 1.1 – CLASSIFICAÇÃO GERAL DOS TIPOS DE ESTUDO EPIDEMIOLÓGICOS
 FONTE: o autor (2019).

Os estudos observacionais (“mundo real”) são classificados em descritivos - que se limitam a descrever a ocorrência de uma doença ou condições relacionadas à saúde em uma população (como os relatos e séries de caso); e analíticos - que abordam com mais profundidade as relações entre o estado de saúde e outras variáveis, ou seja, visam verificar a existência de associação entre uma exposição e uma doença ou condição relacionada à saúde. Esses últimos incluem estudos do tipo transversal (ou seccional ou de prevalência), ecológico (de correlação), caso-controle (caso-referência) e coorte (longitudinal ou *follow-up*) ^{36,39,40}. A TABELA 1.1 apresenta os principais conceitos, vantagens e desvantagens dos estudos observacionais.

TABELA 1.1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Tipo de estudo	Vantagens	Desvantagens
Relato de caso Estudo descritivo no qual o profissional de saúde narra o que foi observado na clínica de um único paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Descrição de assuntos pouco conhecidos como doenças novas ou raras - Fonte de hipótese sobre apresentação da doença, risco, tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Somente um indivíduo - Não faz associações - Sem controle - Viés do pesquisador
Série de caso Estudo descritivo no qual o profissional de saúde narra o que foi observado na clínica em mais de dois pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Descrição de assuntos pouco conhecidos como doenças novas ou raras - Fonte de hipótese sobre apresentação da doença, risco, tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> - Somente grupo pequeno de indivíduos - Não faz associações - Sem controle - Viés do pesquisador
Transversal Também chamado de estudo de prevalência, analisa populações bem definidas. Sua estrutura é semelhante a um estudo de coorte, porém, todas as medições são feitas em um único momento, não existindo um período de seguimento dos indivíduos.	<ul style="list-style-type: none"> - De fácil condução, com resultados rápidos e relativamente barato - Avalia prevalência de doenças e fatores de risco - Adequado para análise de redes de associações - Pode ser a primeira etapa de um estudo de coorte ou de um ensaio clínico 	<ul style="list-style-type: none"> - Não estabelece relação causal, pois não prova a existência de uma sequência temporal entre exposição e desfecho - Não mede incidência - Não é o desenho ideal para avaliar doenças raras
Caso-controle Estudo comparativo de grupos de pessoas selecionadas com base na presença (casos) e ausência de doença (controles), para avaliar a frequência relativa de uma exposição. Sempre retrospectivo.	<ul style="list-style-type: none"> - De fácil condução, rápido, relativamente barato - Pode analisar vários preditores simultaneamente - Avalia novas hipóteses - Aplicável a doenças raras ou situações de agravo 	<ul style="list-style-type: none"> - Difícil selecionar controles - Viés de informação - Fatores de confusão - Não avalia frequência de eventos
Coorte Estudo analítico longitudinal (retrospectivo ou prospectivo) que objetiva estabelecer um nexos causal entre o fator a que o grupo foi exposto e o desfecho final	<ul style="list-style-type: none"> - Estabelece relação temporal entre a exposição e desfecho, etiologia e fator de risco - Avalia incidência - Pode ser usado para avaliar desfechos múltiplos 	<ul style="list-style-type: none"> - Vulnerável a perdas (viés de atrito) - Inadequado para doenças de baixa frequência - Alto custo relativo
Ecológico Estudo em que a unidade de análise é uma população ou um grupo de pessoas pertencentes a uma área definida. Procuram avaliar como contextos social e ambiental afetam a saúde de grupos	<ul style="list-style-type: none"> - Gera novas hipóteses - Testa novas hipóteses 	<ul style="list-style-type: none"> - Não é possível associar exposição e doença em nível individual - Dificuldade de controlar fatores de confusão

FONTE: o autor (2019)

Já os estudos experimentais ou de intervenção envolvem a tentativa de mudar os determinantes de uma doença, tais como uma exposição ou comportamento, ou cessar o progresso de uma doença com o uso de uma intervenção em saúde, sendo considerados mais robustos (com menos vieses associados) do que os estudos observacionais. Dentre eles destacam-se as pesquisas de campo (realizadas junto à população abordada em seu próprio meio para avaliação de fatos e fenômenos) e os ensaios clínicos ³⁶.

Os ensaios clínicos consistem em um conjunto de procedimentos planejados do tipo prospectivo longitudinal (ao longo do tempo) para verificar os efeitos (usualmente eficácia e segurança) de uma intervenção em saúde nos indivíduos. Os ensaios clínicos podem ser classificados em ^{33,36,41}:

- Fase I: conduzido com voluntários saudáveis ou indivíduos com patologias graves ou raras (20-80 pessoas). Esse tipo de estudo não tem objetivos terapêuticos, mas sim de validar inicialmente a segurança e tolerabilidade da nova intervenção e avaliar o perfil farmacocinético e dinâmico do fármaco;
- Fase II: conduzido com população relativamente homogênea – pacientes/doentes com a patologia ou a condição em estudo, porém em número limitado (25-100). Esse tipo de estudo já apresenta objetivos terapêuticos sendo possível avaliar a eficácia da intervenção, determinar a dose e regime terapêuticos, avaliar relação dose/resposta e perfil de segurança a curto prazo;
- Fase III: esse tipo de estudo objetiva demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico (ensaio comparativo de eficácia e segurança) para a obtenção de autorização de introdução no mercado da intervenção. É conduzido com a população-alvo constituída, em geral, de 200-1000 pacientes;
- Fases IV/V: esse estudo é realizado após a autorização de comercialização, tendo por objetivo otimizar o uso da intervenção no “mundo real”. Estão contemplados aqui estudos para avaliação de interações medicamentosas e efeitos adversos adicionais (farmacovigilância), descrição de padrão de uso do produto ou de novas formulações e estudos de suporte ao *marketing*.

Os ensaios clínicos são constituídos de um ou mais braços (grupos de indivíduos) os quais são divididos para receber a intervenção em estudo ou o comparador (controle), que pode ser placebo ou outras intervenções. Ensaios que só avaliam uma intervenção (grupo experimental) são ditos de “braço único”, enquanto aqueles que apresentam um ou mais comparadores são denominados “controlados”. Nos ensaios clínicos controlados, a divisão dos pacientes entre os grupos do estudo pode ser feita de maneira randomizada ou não. Randomização é definida como a alocação causal e probabilística com vista à homogeneização dos grupos em estudo. Ou seja, cada participante tem a mesma probabilidade de integrar cada um dos grupos formados (p ex. grupo experimental *versus* grupo controle), o que permite comparabilidade entre grupos a partir de um adequado tratamento estatístico, sendo as diferenças observadas relativas à ação da intervenção em si. Existem diferentes processos de randomização (p. ex. sorteio com reposição, lançamento de moeda, tabela de randomização, *software* ou central de randomização) ^{42,43}. A TABELA 1.2 apresenta a definição de variações de desenhos de ensaios clínicos.

Outra classificação importante nos ensaios clínicos é a presença de mascaramento ou ocultação que visa prevenir que as pessoas envolvidas no estudo saibam a que grupo pertence cada indivíduo da casuística, ou seja, se ao grupo experimental ou controle, para evitar diferenças de observação e conduta. Estudos abertos não apresentam mascaramento, enquanto nos estudos dos tipos unicego, duplo-cego ou triplo-cego, um, dois, três ou mais membros do estudo, respectivamente (sejam pacientes ou integrantes da equipe de investigação), não têm conhecimento da alocação dos grupos ^{44,45}.

TABELA 1.2 – VARIAÇÕES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Desenho	Definição
ECR paralelo	Desenho clássico do ECR, no qual os pacientes são alocados para o grupo experimental ou para o grupo controle, sendo que os participantes permanecem no seu respectivo grupo até o fim do estudo
ECR cruzado (sequencial ou <i>cross over</i>)	Nesse ECR o paciente funciona como seu próprio controle: em determinado momento do seguimento há um “cruzamento” entre os grupos experimental e controle, de forma que todos os indivíduos são submetidos à intervenção

Desenho	Definição
ECR fatorial	Variante do ensaio aleatorizado com delineamento fatorial. Ao invés de se considerar apenas um fator (intervenção A), testam-se também intervenção B, associação A+B e placebo/controle
ECR por grupo (<i>cluster</i>)	Variante do ECR clássico na qual um grupo de pacientes (ao invés de cada participante individual), é alocado de forma aleatória para o grupo experimental ou controle. Ou seja, a unidade de randomização é o centro, serviço ou hospital, e não o indivíduo.

Legenda – ECR: ensaio clínico randomizado
 FONTE: o autor (2019)

Dentre todos os tipos de estudos primários, os ensaios clínicos randomizados são considerados o padrão-ouro para avaliação comparativa dos efeitos de intervenções, pois, como mencionado, permitem uma coleta detalhada de informações em ambiente controlado (“ideal”) com número amostral considerável, assegurando através da randomização que potenciais variáveis de confusão sejam igualmente distribuídas entre os grupos que estão sendo comparados. Fatores de confundimento ou variáveis de confusão são aqueles resultantes da distribuição não randômica do fator de risco tanto na população quanto na amostra, levando a uma estimativa errada do efeito, ou seja, um erro não sistemático ^{41,45}.

Porém, os ensaios clínicos também apresentam desvantagens como o alto custo associado e sua longa duração, capacidade reduzida de generalização externa em função dos critérios de exclusão da população no estudo, questões éticas por se tratar de experimentação com seres humanos, pode estar associado a altas taxas de perda de seguimento, necessita de amostras grandes, impossibilidade de considerar todos os potenciais fatores de confundimento ou estar livre de vieses de seleção ⁴⁶.

Por esta razão, os estudos secundários têm sido considerados a melhor fonte de evidência (maior qualidade) para tomadas de decisão em saúde, uma vez que reúnem informações de vários estudos primários em um único documento de maneira selecionada (“informações filtradas”), diferente dos estudos primários. Os estudos secundários correspondem a revisões (revisões não sistemáticas – revisões narrativas e de escopo, e revisões sistemáticas com ou sem componente estatístico – meta-análise), avaliações críticas, análises de decisão e análises econômicas ⁴⁷.

A FIGURA 1.2 representa a pirâmide da evidência, com a hierarquização dos tipos de estudos epidemiológicos supracitados de acordo com sua qualidade de evidência. A base mais larga é formada por fontes de informação de menor qualidade (estudos primários como opinião de especialistas, relatos e séries de caso), seguida por estudos primários mais robustos como coortes e ensaios clínicos, que juntos auxiliam a construir a pirâmide até o topo, sendo este formado por estudos secundários ⁹.

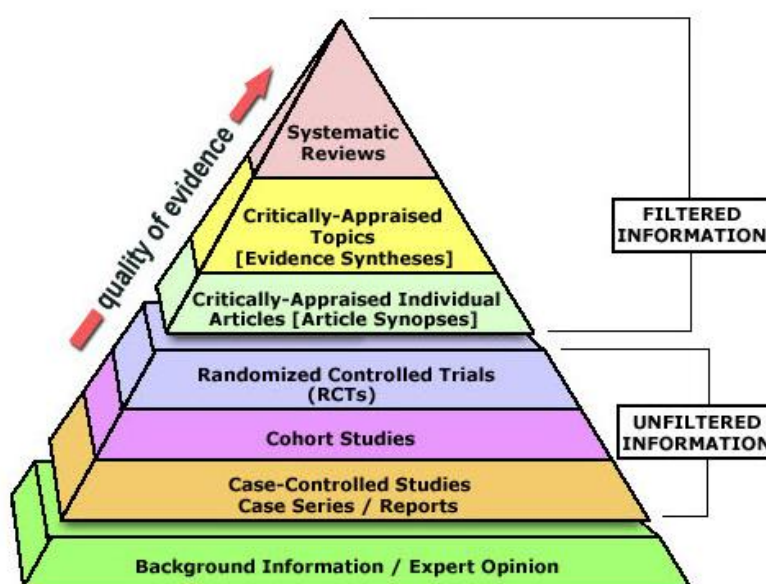


FIGURA 1.2 – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS

FONTE: Trustees of Dartmouth College and Yale University (2006)

Uma nova visualização da pirâmide de evidência foi proposta recentemente por Murad e colaboradores (2016) ⁴⁸, que consideravam a pirâmide original simplista. Isso porque, segundo os autores, é importante se deixar espaço para o mérito metodológico de diferentes tipos de estudo, valorizando não apenas os ensaios clínicos randomizados como padrão-ouro de avaliação. A primeira modificação foi alterar as linhas retas que separam os níveis da pirâmide por linhas onduladas, permitindo a transitividade entre desenhos de estudo de acordo com sua qualidade metodológica e considerando o cenário de avaliação (p ex. tipo de doença) e evidências disponíveis. A segunda modificação foi remover as revisões sistemáticas com meta-análise do topo da pirâmide e usá-las como “lente” através da qual os estudos primários devem ser visualizados e avaliados ⁴⁸ (FIGURA 1.3).

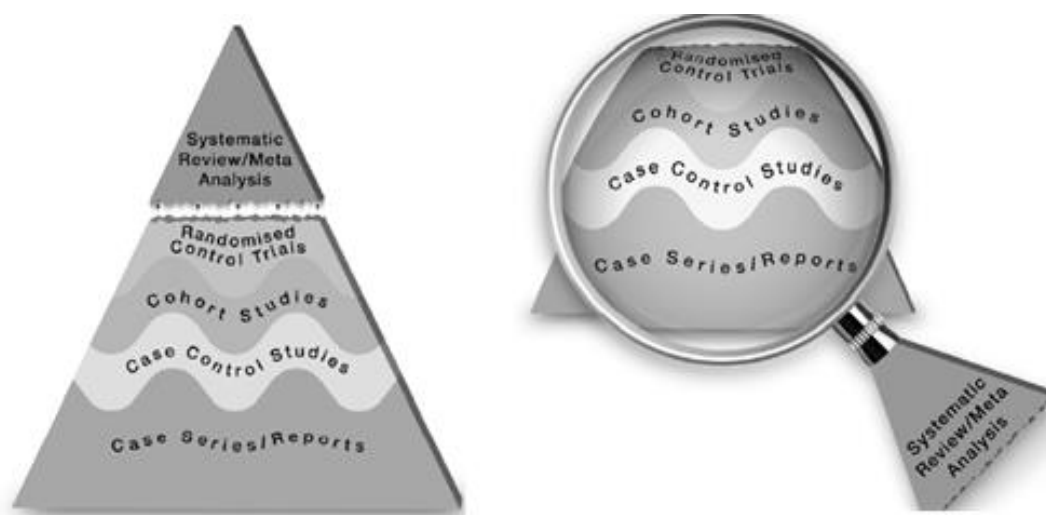


FIGURA 1.3 – SUGESTÃO PARA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIAS
FONTE: MURAD (2016) ⁴⁸

1.4 REVISÕES DE ESCOPO

Apesar de não existir uma definição universal para revisão de escopo (*scoping study* ou *scoping review*), este método tem como característica principal fornecer uma visão geral sobre determinado tópico, principalmente se esse não foi revisado de forma abrangente, ou exibe uma natureza extensa, complexa ou heterogênea (p. ex. diferentes tipos de estudos publicados), não passível de uma revisão sistemática mais precisa ^{49,50}.

Assim, a revisão de escopo não responde a somente uma questão de pesquisa explícita como uma revisão sistemática, sendo mais flexível em termos metodológicos e ideal para mapear a literatura existente sobre uma determinada área de conhecimento e identificar possíveis lacunas. O mapeamento é uma técnica para organizar e analisar visualmente estruturas, sejam elas concretas ou abstratas. No campo das evidências científicas, mapas podem ser utilizados para caracterizar áreas de pesquisa, tópicos mais estudados ao longo do tempo, pesquisadores e instituições em um domínio de interesse, bem como o tamanho, similaridade e a interconexão entre esses personagens ^{51,52}.

Os métodos para condução de uma revisão de escopo são similares a aqueles utilizados para uma revisão sistemática, sendo necessária uma

definição do tópico e pergunta (ou perguntas) a serem respondidas, justificativa quanto aos critérios de inclusão e exclusão de estudos, e procedimentos e responsabilidades para todos os pesquisadores envolvidos. Porém, diferente de uma revisão sistemática convencional, na revisão de escopo não é necessário avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos, uma vez que se assume que diferentes tipos de desenho de estudo podem ser incluídos (heterogeneidade assumida desde o princípio) ^{53,54}.

A documentação desse processo também é essencial, sendo que a maioria dos autores faz uso de ferramentas já comumente utilizadas para revisões sistemáticas como por exemplo *PRISMA checklist (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)* ^{55,56} e recomendações de instituições internacionalmente reconhecidas como *Cochrane Collaboration* ou *The Joanna Briggs Institute* ^{9,54}. O produto final de uma revisão de escopo é tipicamente uma apresentação narrativa, com informações estatísticas mínimas ou limitadas, sendo a intenção sintetizar as evidências, mapeando ou articulando as informações sobre o tópico de maneira descritiva e visual ⁵³.

1.5 REVISÕES SISTEMÁTICAS

A revisão sistemática da literatura científica constitui um método de reunião, análise e síntese de evidências a partir dos dados de estudos primários. As revisões sistemáticas diferem das tradicionais revisões narrativas em diferentes pontos. As revisões narrativas tendem a ser principalmente descritivas, não envolvendo uma busca sistemática da literatura, e por isso, em geral, são focadas em um subconjunto de estudos em determinada área escolhido com base na disponibilidade de dados ou seleção de autores. Ou seja, revisões narrativas apresentam sumariamente caráter informativo e podem, muitas vezes, incluir viés de seleção ^{8,47,57}.

Por sua vez, as revisões sistemáticas são estudos retrospectivos secundários que têm por objetivo avaliar, de maneira crítica, estudos primários, convertendo a informação dispersa em conhecimento fundamentado. Estas são conduzidas de maneira detalha, sistemática e abrangente para responder a uma

pergunta de pesquisa específica. A partir da reunião de informações de um conjunto de estudos primários conduzidos aleatoriamente, seu objetivo final é reduzir vieses ou tendenciosidade ⁵⁸⁻⁶⁰. Instituições internacionalmente reconhecidas como *Cochrane Collaboration*, *The Joanna Briggs Institute*, *The EQUATOR Network (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)* disponibilizam recomendações, guias e ferramentas para condução e avaliação de revisões sistemáticas ^{9,54,61}.

Para execução de uma revisão sistemática são utilizados métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar criticamente todos os estudos relevantes para um determinado tópico e para coletar e analisar os dados dos estudos incluídos na revisão. A *Cochrane Collaboration* recomenda que a revisão sistemática seja efetuada em sete passos, idealmente sendo realizada por no mínimo dois revisores independentes, com a presença de um terceiro pesquisador para discussão de dúvidas em reuniões de consenso em cada etapa ^{7,9}:

- Formulação da pergunta de pesquisa e descrição dos critérios de elegibilidade dos estudos (inclusão e exclusão): a elaboração da pergunta científica, a qual norteará a revisão sistemática, deve considerar alguns itens fundamentais, simbolizados em geral pelo acrônimo PICOS, contemplando dados da população avaliada e sua situação clínica (P = população), tratamento analisado (I = intervenção), grupo controle ou comparador (C = comparador ou controle), desfecho (O = *outcomes*) e desenho do estudo (S = *study design*). Outros acrônimos, como por exemplo SPIDER (*Sample, Phenomenon of Interest, Design, Evaluation, Research type*), podem ser utilizados de acordo com o propósito da pesquisa e tipos de estudos a serem incluídos ^{9,62,63}.
- Localização e seleção dos estudos: não existe uma única fonte de busca de estudos, sendo recomendado o uso de no mínimo duas bases de dados eletrônicas. As principais bases de dados em saúde incluem PubMed, Scopus, *Web of Science*, *International Pharmaceutical Abstracts*, *Directory of Open Access Journals*. Para além disso, devem ser realizadas buscas manuais nas referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas ou autores, e pesquisar na

literatura não-indexada (cinza), bem como em plataforma de registros de estudos e anais de eventos científicos ⁶⁴⁻⁶⁶. Os registros encontrados devem passar por duas fases de leitura previamente à extração de dados. Inicialmente, os títulos e resumos dos estudos devem ser avaliados (fase de triagem ou *screening*) para remoção daqueles irrelevantes à pesquisa. Em seguida, os estudos passam por uma fase de leitura na íntegra (texto completo) de acordo com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

- Coleta de dados: as principais informações dos estudos incluídos devem ser extraídas em planilhas padronizadas, incluindo dados gerais dos estudos (autores, local e ano de publicação), características metodológicas (desenho do estudo), informações dos participantes (amostra, dados sociodemográficos), resultados dos desfechos e demais informações relevantes para a pesquisa.
- Avaliação crítica dos estudos incluídos: devem ser utilizados critérios e ferramentas padronizadas como por exemplo *Risk of Bias assessment tools*, *Jadad Score*, *New-Castle Ottawa Quality Assessment* para determinar a validade e qualidade metodológica dos estudos primários incluídos na revisão, sendo essas ferramentas selecionadas e aplicadas aos desenhos de estudo correspondentes ^{9,67,68}.
- Análise e apresentação dos dados: síntese das informações de maneira qualitativa e quantitativa sempre que possível.
- Interpretação dos dados com a finalidade de determinar a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados e limitações do estudo: ferramentas como GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) têm sido recomendadas como abordagem sistemática para classificar a certeza e força da evidência em revisões sistemáticas e outras sínteses de evidências ^{8,69-71}.
- Aprimoramento e atualização da revisão: idealmente, uma revisão sistemática deve ser atualizada a cada dois anos, uma vez que com a publicação de novos estudos as conclusões iniciais da revisão podem sofrer alterações ⁷²⁻⁷⁴.

Em termos de documentação, uma revisão sistemática deve iniciar com um protocolo do estudo, sendo que este, sempre que possível, deve ser registrado em uma base de dados como PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*, acesso disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>). Para além disso, recomenda-se aos pesquisadores seguir o PRISMA *checklist* para confirmar que todas as etapas da revisão foram conduzidas e reportadas de maneira apropriada ⁵⁶. Adicionalmente, existem ferramentas como AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) e sua versão revisada (R-AMSTAR) que tem como objetivo avaliar a qualidade metodológica de uma revisão sistemática com meta-análise, ou seja, fornecer informações se o estudo secundário foi conduzido de maneira apropriada para reunião das evidências primárias (p. ex. se seguiu os mínimos passos desde a busca sistemática até a apresentação dos resultados). Essas ferramentas podem ser utilizadas pelos próprios autores do estudo, para confirmar se o executaram adequadamente, ou por outros investigadores para ponderar a qualidade e reprodutibilidade da pesquisa ^{58,75}.

1.6 META-ANÁLISES

Frequentemente, as revisões sistemáticas incluem um componente quantitativo denominado meta-análise, que possui a capacidade de aumentar o poder estatístico dos resultados encontrados na revisão. Assim, a meta-análise produz uma estimativa única e mais precisa da magnitude dos efeitos de uma intervenção *versus* comparador, com validade externa superior à dos estudos individuais. Ou seja, essa técnica integra os resultados de dois ou mais estudos independentes sobre uma mesma questão de pesquisa, combinando-os em uma medida de efeito final passível de interpretação ^{13,76,77}.

Medidas de efeito são utilizadas para mensurar o desfecho de interesse em estudos, sendo obtidas através da divisão ou subtração de duas medidas de frequência ou ocorrência, observadas em subgrupos distintos de uma mesma população. O cálculo de medidas de frequência como prevalência (número de

casos dividido pelo total da população) e taxa de incidência (número de casos novos de uma determinada doença, durante um período definido, em uma população sob o risco de desenvolver a doença) é a base para a comparação de populações^{33,34}. As medidas de efeito são utilizadas para estimar a magnitude ou força de associação entre a exposição ou fator de risco e a doença ou desfecho em questão. Para isso, primeiramente, deve-se saber se as respostas/desfecho em análise são binários, também chamados dicotômicos (sim/não, presente/ausente), ou contínuos (relacionados a valores numéricos de medidas ou escalas, nos quais se visualizam dados de média, desvio padrão e tamanho da amostra)^{78,79}.

Dados contínuos podem ser sumarizados em medidas de efeito como médias entre os grupos ou diferenças de médias (*mean difference*). Algumas variações dessas medidas considerando a diferença média padronizada entre populações podem também ser usadas: *standard mean difference* ou Cohen's d, Hedges' g, Glass delta, entre outras. As medidas de efeito padronizadas são normalmente utilizadas quando deseja-se transmitir o tamanho de um efeito relativo à variabilidade na população, ou as métricas das variáveis em estudo não têm significado intrínseco (p. ex. uma pontuação em um teste com escala arbitrária), ou os resultados de vários estudos são combinados^{80,81}.

As variáveis dicotômicas podem ser combinadas em medidas de efeito como risco relativo (*relative risk* – RR), razão de chance (*odds ratio* – OR), diferenças e redução de riscos, número necessário para tratar (*number needed to treat* – NNT)⁷⁸. O RR é uma medida assimétrica da probabilidade que um indivíduo do grupo exposto (p. ex. grupo experimental) tem de desenvolver a doença relativa a probabilidade de um indivíduo do grupo não-exposto (p. ex. grupo controle) desenvolver a mesma doença. A partir do RR, podemos calcular a redução do risco relativo (*relative risk reduction* – RRR) pela fórmula “1 – RR” que é uma medida para avaliar o benefício relativo. Já a redução do risco absoluto (*absolute risk reduction* – ARR) é a simples subtração do risco no grupo controle menos o risco no grupo experimental. Por sua vez, a medida OR é a chance do evento ou doença ocorrer em indivíduos expostos (p. ex. grupo experimental) pela chance do evento ou doença ocorrer entre os não-expostos (p. ex. grupo controle). Já o NNT quantifica o grau de benefício a partir do número de pacientes necessário a tratar a fim de prevenir um desfecho indesejado.

Quanto menor este número, maior o benefício, sendo o ideal um NNT de 1, que significa que todo paciente tratado se beneficia da terapia. Um NNT de 100, por exemplo, demonstra que de 100 pacientes tratados, somente um vai ser beneficiado pelo tratamento. O NNT é definido como o inverso do ARR e é similar NNH (*number needed to harm* – número necessário para causar dano), sendo o primeiro referente a intervenções terapêuticas e o segundo a fatores de risco^{82,83,84}. A FIGURA 1.4 (parte 2) traz as fórmulas para cálculo dessas medidas de efeito com base em uma tabela de contingência (parte 1).

Para a integração de resultados das medidas de efeito dos estudos individuais em uma única medida de efeito final ou global, comum a todos os estudos (*global effect size*), podem ser utilizados basicamente dois modelos matemáticos: efeitos fixos ou efeitos randômicos (aleatórios). No primeiro, assume-se que não há variância entre os estudos além daquela atribuída ao acaso. Pressupõe-se, então, que os erros aleatórios têm distribuição normal com média 0 e variância já conhecida (esta variância é o quadrado do erro padrão estimado em cada estudo), sendo, por esta razão, as medidas de efeito dos OR e RR calculadas em escala logarítmica. Neste modelo a estimativa pontual de máxima verossimilhança para o efeito comum a todos os estudos é uma média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo. A ponderação de cada estudo, usualmente, é inversamente proporcional à medida de variabilidade estimada no estudo. Por esta razão, esse método é conhecido como inverso das variâncias. Esta medida de variabilidade tem relação direta com o tamanho da amostra (quanto maior o tamanho da amostra, menor é a variabilidade estimada e, conseqüentemente, maior o peso do estudo na estimação da medida final). Deve-se atentar para o uso deste modelo, uma vez que ele pode introduzir vieses na meta-análise se os dados não forem homogêneos^{79,85}.

		Resultado ou evento (desfecho)		
		SIM	NÃO	
(1)	Exposição ou tratamento	A	B	A + B
	SIM	C	D	C + D
	NÃO	A + C	B + D	
(2)				
Risco relativo (<i>relative risk</i> - RR)		$RR = \frac{[A/(A+B)]}{[C/(C+D)]}$		
Redução do risco relativo (<i>relative risk reduction</i> - RRR)		$RRR = \left[\frac{C}{(C+D)} \right] - \left[\frac{A}{(A+B)} \right]$ <p>Ou seja,</p> $RRR = 1 - RR$		
Redução de risco absoluto (<i>absolute risk reduction</i> - ARR)		$ARR = \left[\frac{C}{(C+D)} \right] - \left[\frac{A}{(A+B)} \right]$		
Razão de chance (<i>odds ratio</i> - OR)		$OR = \frac{(A/B)}{(C/D)}$ <p>Ou seja,</p> $OR = \frac{AD}{CB}$		
Número necessário para tratar (<i>number needed to treat</i> - NNT)		$NNT = \frac{1}{ARR}$		

FIGURA 1.4 – FÓRMULAS PARA O CÁLCULO DAS PRINCIPAIS MEDIDAS DE EFEITO.

Parte (1): Tabela de contingência com as relações entre grupos experimental (com exposição ou tratamento) e grupo controle (sem exposição ou tratamento) para um determinado desfecho.

Parte (2): fórmulas gerais

FONTE: o autor (2019).

Quando a medida de efeito é proveniente de dados binários, o método de Mantel-Haenszel, que fornece uma estimativa ponderada para o efeito final utilizando pesos diferentes para cada estudo, também pode ser utilizado. Esse é particularmente vantajoso quando se agrega um grande número de estudos com amostras pequenas. Outras alternativas, como o método de Peto, também

existem para quando um ou mais estudos apresentam zero eventos em pelo menos um dos grupos comparados ^{79,80,86}.

Já os modelos de efeitos aleatórios pressupõem que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos. Considera-se que os estudos que fazem parte da meta-análise formam uma amostra aleatória de uma população hipotética de estudos. Contudo, apesar de os efeitos dos estudos não serem considerados iguais, eles estão conectados por uma distribuição de probabilidade, geralmente suposta normal. Nesse modelo, pressupõe-se que os erros aleatórios têm distribuição normal com média zero e variância conhecida (mesma suposição do modelo de efeito fixo), porém os efeitos aleatórios têm distribuição normal com média zero e variância desconhecida. Assim, a medida final de efeito, similarmente ao já exposto no modelo fixo, consiste na média ponderada entre as medidas de efeito de cada estudo, sendo, entretanto, que a estimativa de variabilidade entre os estudos pode influenciar na ponderação. A estimativa de variabilidade entre os estudos é usualmente calculada pelo método descrito por DerSimonian e Laird e o cálculo da ponderação de cada estudo é feito utilizando os métodos inverso da variância, Mantel-Haenszel ou Peto, com recomendação análoga ao caso do modelo de efeito fixo ^{79,80,86}.

1.6.1 Meta-análises convencionais

As meta-análises tradicionais ou convencionais (*pairwise meta-analysis*) são aquelas em que é possível comparar diretamente dois grupos ou intervenções (também chamados “tratamentos” ou *treatment*) por vez (p. ex. grupo experimental *versus* grupo controle), chegando-se a uma medida de efeito final que reflete a relação entre esses dois grupos ^{13,77}.

Os resultados visuais desse tipo de análise são comumente apresentados por meio de gráficos de floresta (*forest plots*). As medidas de efeito individual (obtidas em cada estudo) são representadas por um quadrado cuja área reflete o peso que lhe é atribuído. Essa medida de efeito é acompanhada de seu intervalo de confiança (*confidence interval* – CI, normalmente de 95%), representado por linhas horizontais no gráfico. A análise dos limites inferior e

superior do CI permite determinar o benefício mínimo e máximo, respectivamente, da intervenção. O gráfico é dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo (denominada “linha de nulidade”). Para desfechos dicotômicos, valores iguais a um são indicativos de efeito nulo enquanto para desfechos contínuos, esse valor é o zero. Quando o intervalo de confiança de um estudo toca ou cruza a linha vertical da nulidade, não há diferença estatística entre o resultado dos grupo experimental e controle. Já resultados representados à esquerda desta linha vertical evidenciam que o evento é mais propenso a ocorrer em um dos grupos; contrariamente os resultados representados à direita desta linha evidenciam que o evento tem maior propensão no grupo oposto. A medida de efeito final ou global comum a todos os estudos é representada, usualmente, pela imagem de um losango ou “diamante” no final do gráfico ⁸⁷, como demonstrado pela FIGURA 1.5 a seguir ²¹:

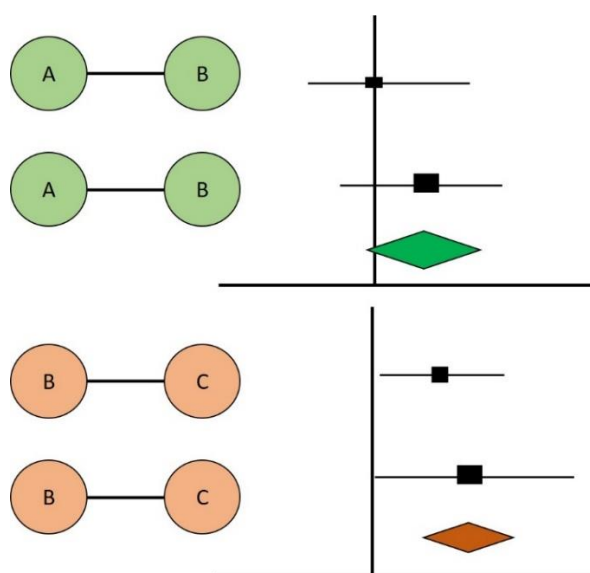


FIGURA 1.5 – EXEMPLOS DE META-ANÁLISES CONVENCIONAIS

Na literatura podemos encontrar estudos primários diretamente comparando tecnologias ou intervenções em saúde. Em verde temos um exemplo de meta-análise da intervenção A versus B enquanto que em rosa temos outra meta-análise de B versus C. Cada estudo produz uma medida de efeito nas respectivas meta-análises com um intervalo de confiança representados pelas pelo quadrado com linhas pretas. O diamante representa a medida de efeito global ou final a partir do agrupamento dos estudos individuais em cada uma das meta-análises. FONTE: o autor (2017) ²¹.

Vale ressaltar que apenas a combinação de estudos de forma estatística não garante resultados válidos e confiáveis. Por isso, é fundamental avaliar a heterogeneidade existente entre os estudos compilados, a qual pode ser de natureza metodológica ou clínica, ocasionada por diferenças nos desenhos dos

estudos, variações relacionadas à randomização e características clínicas dos pacientes incluídos, discrepâncias nas intervenções terapêuticas empregadas e desfechos avaliados; e de natureza estatística, originada por variância intra e entre-estudos. A variância intra-estudos pode provir do erro de amostragem aleatória na randomização dos participantes. A variância entre-estudos ocorre pelo fato de que cada estudo possui uma população diferente, além de condições e intervenções únicas. Para quantificação da significância estatística da heterogeneidade devido à variância entre-estudos pode-se utilizar testes como a inconsistência relativa ou índice I-quadrado – *i-squared* (I^2), que varia de 0 a 100%, sendo este valor reportado junto com o valor de p (*p-value*; significação $<0,05$). Em geral, valores de I^2 menores ou iguais a 25% indicam baixa heterogeneidade, entre 26 a 50% indicam que há heterogeneidade moderada, e quando acima de 50%, considera-se que a heterogeneidade entre os estudos é substancial (não se deve ao acaso) e deve ser melhor investigada ^{9,88,89}.

O cálculo e reporte adicional de intervalos de predição ou preditivos (*prediction intervals* – PI) também tem sido recomendado, uma vez que permite inferências mais informativas sobre as meta-análises (como efeitos de tratamento reais que podem ser esperados em cenários futuros), especialmente quando há grande variação na força do efeito (alta heterogeneidade entre os estudos). Esse cálculo considera o número de estudos, o efeito médio, o CI e a distribuição dos tamanhos reais de efeitos entre estudos (tau-quadrado, *tau-squared* - τ^2) em unidades logarítmicas; interpretação é análoga a de CI ^{90,91}.

Análises adicionais de sensibilidade ou subgrupos para avaliar a influência de cada estudo na estimativa global do efeito, além de determinar se os resultados obtidos poderiam ser afetados por mudanças nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, podem ser realizados para verificação da robustez dos resultados obtidos sob diferentes hipóteses ⁹². Destaca-se aqui o uso do índice de fragilidade (*fragility index*), um conceito inicialmente desenvolvido para medir a confiança nos resultados estatisticamente significativos de ECR. O índice de fragilidade corresponde ao número mínimo de pacientes cuja condição teria que ser modificada (p. ex. ‘não apresenta o evento’ para ‘apresenta o evento’) para alterar o resultado do estudo. Em meta-análises, esse índice pode ser uma análise de sensibilidade alternativa para demonstrar até que ponto há significância estatística dos efeitos de um tratamento ⁹³.

1.6.2 Meta-análises em rede

A comparação direta de duas ou mais intervenções ou tratamentos por meio de revisão sistemática com meta-análise convencional de ensaios clínicos randomizados é considerada a evidência de mais alta qualidade para tomada de decisão clínica. No entanto, essa técnica tradicional fornece apenas parcialmente informações que os profissionais de saúde, pacientes e gestores precisam para tomar decisões informadas sobre prevenção, diagnóstico e tratamentos, já que normalmente mais de duas tecnologias de saúde estão disponíveis no mercado para certas condições ^{16,60}. Ademais, frequentemente as evidências na literatura são limitadas (ou ausentes), o que dificulta uma generalização sobre o perfil de eficácia e segurança de todas intervenções disponíveis. Esta situação ocorre, em parte, devido a interesses comerciais e em função dos processos regulatórios de aprovação de tecnologias em saúde nos países, uma vez que os ensaios controlados com placebo são normalmente suficientes para demonstrar a eficácia de um novo medicamento. Além disso, a realização de um ensaio clínico randomizado com comparadores ativos exige grandes amostras, sendo um empreendimento muitas vezes dispendioso ⁹⁴⁻⁹⁶.

Embora as meta-análises convencionais estejam sendo empregadas na prática clínica desde a década de 1980, com uso generalizado a partir da década de 1990, possivelmente devido ao estabelecimento da *Cochrane Collaboration*, os métodos para refinar, reduzir viés e especialmente melhorar as análises estatísticas se desenvolvem lentamente ⁹⁷. Recentes avanços estatísticos resultaram em métodos que permitem a estimativa de resultados para todas as possíveis comparações entre intervenções ou tratamentos em um mesmo modelo, independentemente de haver comparações diretas na literatura ^{98,99}. Essas análises podem oferecer uma primeira visão das opções para determinada condição clínica (p. ex. tratamentos disponíveis, comparações existentes, riscos e benefícios de cada opção terapêutica) e orientar a realização de novas pesquisas, se necessário ²¹.

1.6.2.1 Evolução dos métodos para meta-análises indiretas

O método de comparação de tratamento indireto ajustada (*adjusted indirect treatment comparison* - ITC), também conhecido como *anchored ITC*, foi inicialmente proposto por Bucher et al., (1997) como uma primeira solução para avaliar tratamentos que não foram diretamente comparados na literatura ¹⁰⁰. O modelo foi desenvolvido unicamente com OR como medida de efeito, e foi projetado especificamente para a comparação de três intervenções (A, B, C). Nesse modelo, a partir de evidências diretas (ou seja, disponíveis na literatura) das comparações A *versus* B e B *versus* C, é possível estimar indiretamente os resultados da comparação A *versus* C, uma vez que B é o comparador comum de A e C. Com isso, uma medida de efeito global – semelhante aquela das meta-análises convencionais – é gerada para cada uma das comparações (A *versus* B; B *versus* C; e A *versus* C), conforme demonstrado na FIGURA 1.6.

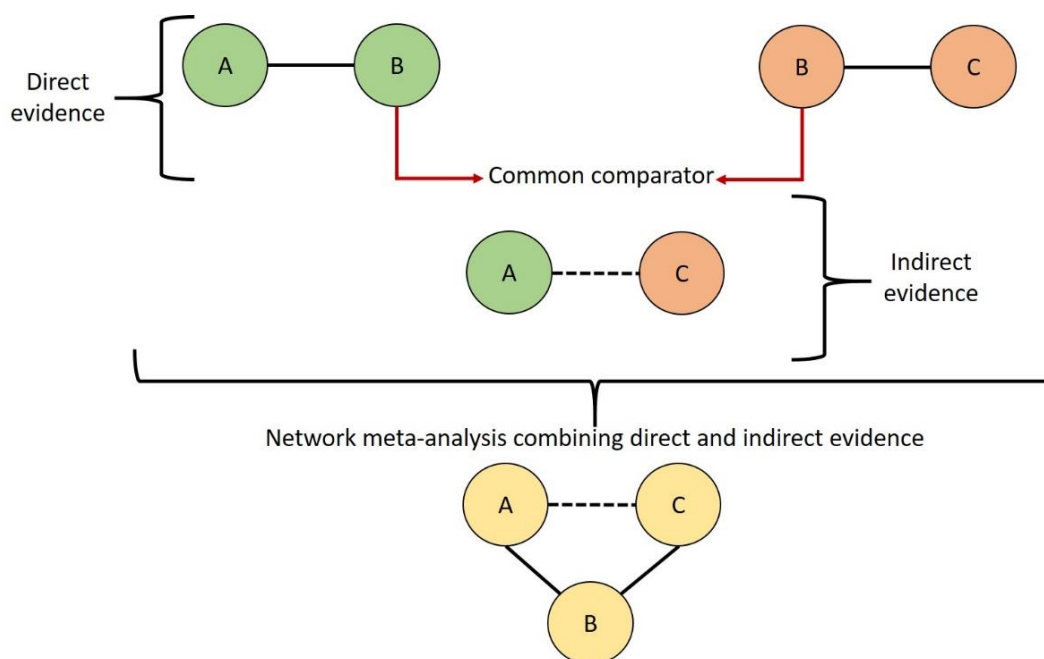


FIGURA 1.6 – META-ANÁLISE INDIRETA

Representação do modelo de Bucher para comparação de tratamento indireto ajustado (ITC). Evidências diretas são aquelas disponíveis na literatura como representado pela comparação A *versus* B (verde) e pela comparação B *versus* C (rosa). Cada círculo (nó da rede) representa uma intervenção e as linhas pretas preenchidas são as comparações diretas (ligações). As linhas pontilhadas representam a comparação indireta. Uma medida de efeito global é gerada para cada par de comparação (direto e indireto). A evidência indireta é gerada através de um comparador comum (neste caso a intervenção B, que permite a comparação indireta entre A *versus* C). Por fim, uma meta-análise em rede combinando evidências diretas e indiretas é obtida. FONTE: o autor (2017) ²¹.

No entanto, este modelo tem a limitação de ser aplicado somente a dados gerados a partir de estudos com dois braços e envolvendo a comparação indireta simples de três tratamentos. Ademais, a principal suposição é que o efeito relativo do tratamento é o mesmo em todos os estudos incluídos na comparação indireta ^{101,102}.

Posteriormente, Lumley (2002)¹⁰³ desenvolveu uma técnica de comparação indireta de tratamentos com abordagem frequentista conhecida como meta-análise de rede ou *network meta-analysis* (NMA). Esse método permite comparar dois ou mais tratamentos em situações em que uma comparação indireta pode ser obtida através de mais de um comparador comum. Por exemplo, considerando um cenário em que há interesse em realizar uma comparação indireta entre os tratamentos A e B. Se os estudos disponíveis comparam separadamente A *versus* C; B *versus* C, A *versus* D e B *versus* D, é possível incorporar em um mesmo modelo os resultados de C e D, uma vez que são comparadores comuns a A ou B. Com esse método também é possível determinar o nível de concordância entre os resultados obtidos quando diferentes comparadores comuns são usados. Lumley indicou que, se a comparação indireta entre dois tratamentos produz o mesmo resultado, independentemente de qual comparador comum é usado (nesse caso C ou D, por exemplo), há maior probabilidade de que a comparação indireta de tratamento represente a verdadeira relação entre as intervenções. Por outro lado, se houver discrepância nos resultados, existe alguma incoerência ou “inconsistência” na rede (*inconsistency*). Nesse modelo, diferente daquele proposto por Bucher, é possível explicar as evidências diretas e indiretas ao mesmo tempo ^{102,104}. Entretanto, o modelo de Lumley é restrito a situações em que cada estudo incluído apresenta apenas dois grupos. Desse modo, as redes formadas são, em geral, uma sequência de ITC, o que lhes confere uma forma “aberta” (*unclosed loops, open loops*). ¹⁰⁵.

Finalmente, a fim de fornecer um método ainda mais sofisticado para abordar quantitativamente comparações diretas e indiretas de várias intervenções, Lu e Ades (2004) ¹⁰⁵ aperfeiçoaram as técnicas de NMA em um modelo denominado meta-análise comparativa de tratamentos mistos ou múltiplos (*multiple/mixed treatment comparison meta-analysis* – MTC; MTM). No entanto, devido à similaridade ao modelo proposto por Lumley e pela facilidade

de associação visual ao nome “rede”, todos esses modelos envolvendo alguma comparação indireta são referidos em conjunto como “NMA”. Ver FIGURA 1.7. Lu e Ades descreveram métodos estatísticos para condução da NMA com modelo Bayesiano (*Bayesian framework*) com o objetivo de reforçar a inferência sobre o efeito relativo de dois tratamentos, incluindo dados das comparações diretas e indiretas desses tratamentos. Ainda, os autores criaram uma classificação em posições ou ranqueamento (*ranking order*), calculando a probabilidade que cada um dos tratamentos da rede tem em ser o melhor, segundo melhor e assim por diante, para determinado desfecho ^{105,106}. A TABELA 1.3 apresenta algumas definições sobre meta-análises em rede.

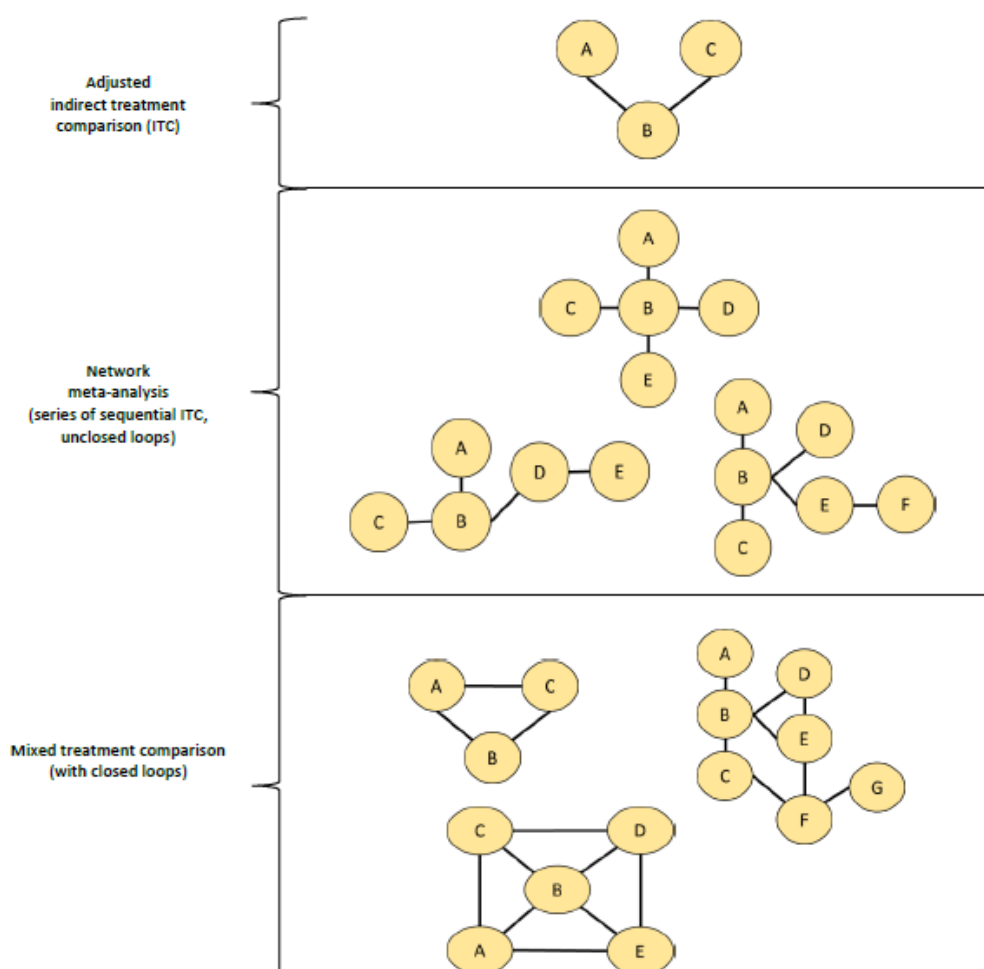


FIGURA 1.7 – MODELOS DE META-ANÁLISES EM REDE, RECONHECIDOS COMO “NMA”
Exemplos de geometrias de rede de comparação entre tratamentos e evolução dos conceitos estatísticos. Primeiro painel: Comparação de tratamento indireto ajustada proposta por Bucher (comparação indireta simples). Segundo painel: Meta-análise em rede proposta por Lumley (“*open loops meta-analysis*”). Terceiro painel: Meta-análise comparativa de tratamentos mistos ou múltiplos proposta por Lu e Ades como uma extensão da meta-análise em rede de Lumley. Em conjunto, todas essas técnicas são denominadas “meta-análise em rede” e abrangem comparações diretas e indiretas em um único modelo. FONTE: o autor (2017) ²¹.

TABELA 1.3 – CONCEITOS GERAIS EM META-ANÁLISE EM REDE

Comparador comum	Elemento da rede que permite a realização das estimativas indiretas. O comparador comum é uma intervenção ou tratamento na rede considerado a “âncora” a qual dois outros tratamentos são conectados. Se uma rede tem três tratamentos (A, B e C), sendo A ligado diretamente a B; e B diretamente a C, então o tratamento B é o comparador comum entre A e C.
Comparação direta de tratamento	Comparação entre duas intervenções ou tratamento através de dados de estudos que diretamente compararam essas intervenções. Podem ser por exemplo ensaios clínicos randomizados do tipo <i>head-to-head</i> ou contra placebo.
Comparação indireta de tratamento	Comparações entre tratamentos que são estimadas (calculadas) a partir dos dados das comparações diretas disponíveis na literatura.
Diagrama de rede ou gráfico	Representação gráfica da rede de comparações. Os nós representam as intervenções ou tratamentos em avaliação e as linhas conectadas são as evidências diretas da literatura que podem provir de um ou mais estudos primários.
Conexão fechada (closed loop)	Em redes nas quais as comparações apresentam tanto evidência direta como indireta, conexões fechadas em forma geométrica (p. ex. triângulo, quadrado) podem ser formadas (p. ex. se a comparação BC tem evidência direta de estudos BC e evidência indireta de AB e AC).
Conexão aberta (unclosed loop)	Conexão simples e somente direta entre tratamentos na rede com dados que provém de estudos primários de dois braços.
Ranqueamento (rank order)	Cálculo das probabilidades de cada um dos tratamentos da rede em ser o melhor, segundo melhor e assim por diante para um desfecho específico com base nos resultados da meta-análise em rede.
Inconsistência ou incoerência	Conflitos estatísticos na meta-análise em rede provindos de alguma fonte (p. ex. nível de similaridade dos dados primários, falta de informação consistente entre estudos, tipos de evidência utilizadas) que devem ser investigados para garantir a robustez do modelo.

FONTE: o autor (2017) ²¹.

1.6.2.2 Estrutura das meta-análises em rede

Meta-análises em rede de qualquer tipo (ITC, NMA, MTC) podem apresentar diferentes formatos (geometrias de rede) sendo frequentemente representadas por gráficos de rede ou diagramas de rede (*network plot*, *network graph*). Os círculos ou nós (*nodes*) representam a intervenção ou tecnologia em saúde em avaliação. As linhas (*lines*) que conectam os nós representam as comparações diretas disponíveis na literatura, como demonstrado na FIGURA

1.8, que podem provir de um ou mais estudos primários. As comparações que podem ser feitas entre duas intervenções a partir dessas evidências diretas são então denominadas comparações indiretas. O conjunto de comparações estatísticas diretas e indiretas é que forma a meta-análise em rede. A representação gráfica da rede pode incluir também a quantidade de evidências diretas disponíveis (p. ex. pelo alargamento das linhas entre nós ou com apresentação do número de estudos incluídos) e o volume de estudos para cada intervenção (tamanho dos nós) ^{107,108}. A presença de *closed loops* (conexões fechadas que formam uma figura geométrica dentro da rede, como triângulo ou quadrado, por exemplo) demonstra que existe tanto evidência direta como indireta para determinada comparação na rede. Pelo contrário, redes consideradas “mal conectadas” são aquelas que apresentam mais *open* ou *unclosed loops* (conexões abertas) e cujos resultados dependem extensivamente das comparações indiretas estimadas. Nesses casos, as redes podem ser menos confiáveis do que aquelas nas quais a maioria dos tratamentos foi diretamente comparada entre si. Esse efeito é observado porque a comparação indireta é sempre estimada a partir dos dados diretos ^{109,110}.

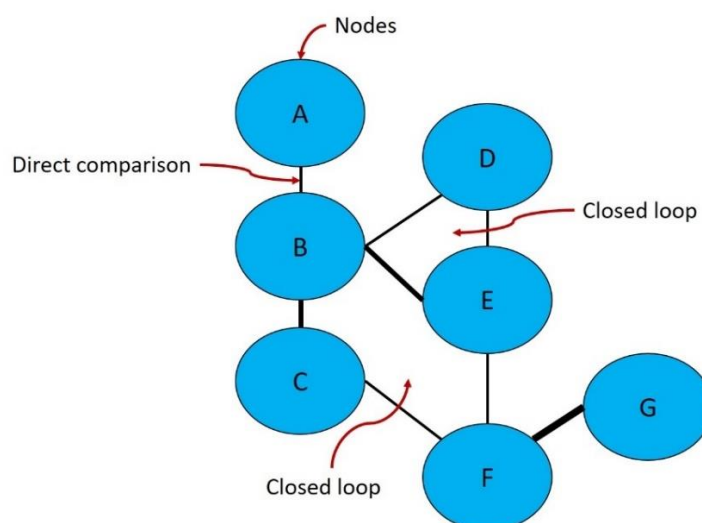


FIGURA 1.8 – COMPONENTES DO DIAGRAMA DA META-ANÁLISE EM REDE

A rede é composta por no mínimo três nós (intervenções ou tratamentos) conectados por linhas (comparações diretas). Neste diagrama, a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos disponíveis na literatura para determinada comparação (evidência direta). Conexões fechadas (*closed loops*) podem ser formados de acordo com a existência de evidências diretas e indiretas (p. ex. B versus C versus E versus F representam uma conexão fechada; B versus D versus E representam outra conexão fechada). A evidência indireta é estimada a partir dos comparadores comuns (p. ex. a comparação A versus D pode ser estimada através do comparador comum B; a comparação E versus G pode ser estimada através de F).

FONTE: o autor (2017) ²¹.

1.6.2.3 Definições estatísticas: inferências frequentista e Bayesiana

O método estatístico de NMA (abrangendo todos os tipos de análises supracitadas) tem se desenvolvido nos últimos dez anos. Modelos matemáticos estão disponíveis para praticamente todos os tipos de dados e medidas de efeito, sendo implementados com diferentes *softwares* e em *frameworks* frequentista ou Bayesiana, sendo esta última a mais utilizada na atualidade ^{111,112}.

Em estatística, as duas principais escolas de inferência são a frequentista ou frequentista (clássica) e a inferência Bayesiana. Inferência estatística é geralmente distinta da estatística descritiva, uma vez que diz respeito a realização de proposições sobre um universo a partir de dados de uma amostragem. Um dos principais objetivos da estatística é realizar inferência sobre os parâmetros θ de um modelo, porém o verdadeiro valor do parâmetro θ é desconhecido ^{113,114}.

A abordagem frequentista foi desenvolvida entre 1850 e 1950 por Fisher, Pearson, Neyman e outros pesquisadores, tornando-se o método dominante na estatística, principalmente no século XX. Nessa abordagem, os parâmetros desconhecidos θ são considerados fixos (não é aceitável colocar distribuições de probabilidade) e toda a análise é baseada nas informações contidas na amostra dos dados. Somente os dados (conhecidos) são aleatórios. Ou seja, conclusões do tipo "verdadeira ou falsa" são retiradas ao enfatizar a frequência ou proporção dos dados amostrais, estando baseada em testes de hipóteses e significância e intervalos de confiança bem estabelecidos ^{115,116}.

A estatística Bayesiana é assim chamada por ter sido elaborada por Thomas Bayes (1763), sendo seus conceitos já utilizados por Laplace em 1812 em problemas práticos. Esse método permite que as probabilidades sejam associadas a parâmetros desconhecidos (abordagem subjetiva), enquanto que os dados (conhecidos) são utilizados para aperfeiçoar o conhecimento acerca do problema. Ou seja, qualquer quantidade para a qual o valor verdadeiro do parâmetro é incerto, incluindo os parâmetros θ do modelo – $P(\theta)$, podem ser representados com distribuições de probabilidade. Em resumo, a inferência Bayesiana consiste de uma informação *a priori* dos dados amostrais e do cálculo da densidade *a posteriori* dos parâmetros ^{114,117}.

A informação *a priori* é dada pela densidade de probabilidade $P(\theta)$, a qual expressa o conhecimento do pesquisador sobre os parâmetros a serem estimados. Assim, é possível incorporar algum conhecimento sobre esses parâmetros antes que os dados tenham sido coletados, atribuindo distribuições de probabilidade. Essas distribuições podem ser obtidas por meio de análises anteriores, experiência do pesquisador na área em questão ou em revisões de literatura sobre o assunto. Quando se tem pouca ou nenhuma informação para incorporar *a priori* considera-se *uma priori* não informativa (*no priors*) ¹¹⁸.

Assim, para se realizar uma inferência Bayesiana, é necessário modelar uma função densidade de probabilidade *a priori* $P(\theta)$, que é combinada com a função de *likelihood* ou verossimilhança $L(y_1, \dots, y_n | \theta)$, por meio do Teorema de Bayes (fórmula matemática usada para o cálculo da probabilidade de um evento dado que outro evento já ocorreu, ou seja, probabilidade condicional). A função de verossimilhança não é uma probabilidade, e sim uma função proporcional à probabilidade da distribuição dos dados dos parâmetros. Seu objetivo é produzir uma distribuição de probabilidade para o parâmetro $P(\theta)$ que contenha menos desconhecimento (distribuição *a posteriori*). A partir dessa combinação, é gerada a função ou distribuição da densidade de probabilidade *a posteriori* - Equação I:

$$P(\theta | Y_n) = \frac{L(Y_n | \theta) P(\theta)}{\int L(Y_n | \theta) P(\theta) d\theta} \quad \text{(Equação I)}$$

$Y_n = \{y_1, \dots, y_n\}$

$L(Y_n | \theta)$ = função de verossimilhança

$p(\theta)$ = probabilidade para o parâmetro $P(\theta)$

$d\theta$ = distribuição de $P(\theta)$

A função da densidade *a posteriori* pode ser resumida em: $P(\theta | Y_n) \propto L(Y_n | \theta) P(\theta)$, ou seja, “*Posteriori* \propto *Verossimilhança* x *Priori*”, em que \propto representa proporcionalidade ¹¹⁶.

Para poder se inferir em relação a qualquer elemento θ , deve-se integrar a distribuição *a posteriori* conjunta dos parâmetros $P(\theta | Y_n)$ em relação aos demais parâmetros. Logo, se o pesquisador tem interesse em determinado conjunto, por exemplo θ_1 , é preciso obter a distribuição para $P(\theta_1 | Y_n)$, denominada de “distribuição marginal” dada pela Equação II:

$$P(\theta_1|Y_n) = \int_{\theta \neq \theta_1} P(\theta|Y) d\theta_{\theta \neq \theta_1} \quad (\text{Equação II})$$

$p(\theta)$ = probabilidade para o parâmetro $P(\theta)$

$d\theta$ = distribuição de $P(\theta)$

A integração da distribuição conjunta *a posteriori* para a obtenção das marginais não é, em geral, analítica, sendo necessário o uso de algoritmos iterativos denominados algoritmos *Monte Carlo Markov Chain* (MCMC). Esse método de simulação utiliza as distribuições de cada parâmetro condicionada aos demais parâmetros do modelo, sendo os valores gerados considerados amostras aleatórias de uma determinada distribuição de probabilidade. Por serem processos iterativos, é necessária avaliar as convergências do modelo (trajetória da cadeia ao longo das iterações até chegar a estacionariedade), podendo ser utilizados para isso métodos formais (testes estatísticos) ou informais (análises gráficas). Uma vantagem da abordagem Bayesiana é que ela tem uma maneira direta de fazer previsões e inclui a possibilidade de incorporar diferentes fontes de incerteza, sendo, portanto, um modelo estatístico mais flexível ¹¹⁹.

1.6.2.4 Pressupostos para meta-análise em rede

Os resultados das meta-análises em rede, assim como nas meta-análises convencionais, dependem das evidências primárias disponíveis na literatura, incluído tipos e quantidade de estudo, comparações e relações entre tratamentos e qualidade da evidência. As meta-análises em rede herdam todos os desafios presentes nas meta-análises convencionais (heterogeneidade, consistência, precisão), porém com maior complexidade devido à multiplicidade de comparações existentes e uso de modelos de inferência mais complexos como o Bayesiano ^{110,120}.

A presença de inconsistência na rede pode ser devida às características dos estudos incluídos (p. ex. desenho metodológico, amostra, tipos de pacientes) ou quando ambas as estimativas de efeito (direta e indireta) estão

disponíveis na literatura, porém apresentam resultados divergentes. Exemplos de causas de inconsistência:

- Pacientes do estudo AB são diferentes aqueles dos estudos BC ou AC;
- Intervenção B é diferente no estudo AB quando comparado com BC (p. ex. regime, dose, tipo de tratamento, administração, etc);
- Estudos de diferentes comparações são realizados em diferentes períodos de tempo ou cenários.

Para lidar com esses problemas, as meta-análises em rede adotam pressupostos que devem ser seguidos antes da condução das análises: (i) similaridade ou permutabilidade, (ii) homogeneidade e (iii) transitividade ou consistência. Os dois primeiros pressupostos são similares a aqueles aplicados às meta-análises convencionais.

- (i) **Similaridade ou permutabilidade:** a seleção dos estudos primários para compor a meta-análise em rede deve considerar critérios rigorosos de elegibilidade. Os estudos devem ser comparáveis (similares) em termos de elementos modificadores de efeito (*effect modifiers*) para obtenção de uma estimativa de efeito sem vieses. *Effect modifiers* são as características do estudo (desenho metodológico, duração), dos pacientes (idade, doença) e tratamento (tipo, regime) que são capazes de influenciar o efeito da intervenção. Uma distribuição desequilibrada desses elementos entre os estudos pode influenciar as comparações, resultando em heterogeneidade e inconsistência. Ou seja, quando semelhantes, todos os estudos medem os mesmos efeitos de tratamento relativos subjacentes, e quaisquer diferenças observadas são devidas apenas ao acaso. Por exemplo, estudos comparando A *versus* B devem ser similares àqueles B *versus* C ¹²¹⁻¹²³.
- (ii) **Homogeneidade:** refere-se à similaridade existente entre as comparações diretas estabelecidas nos estudos primários incluídos. Ou seja, enquanto a similaridade refere-se à característica a nível de estudos, a homogeneidade trata da compatibilidade em termos de medidas de desfecho (as estimativas devem medir o mesmo efeito).

Essa homogeneidade pode ser avaliada por meio da estatística do I^2 (como feito nas meta-análises convencionais). Em modelos Bayesianos, pode ser feita comparação dos resultados entre modelos fixo e randômico, com uso de estatística como *deviance information criteria* (DIC) para escolha do modelo mais adaptado a cada cenário^{105,123,124}.

- (iii) **Transitividade ou consistência:** refere-se à similaridade existente entre as evidências diretas e indiretas obtidas por meio de diferentes fontes para uma mesma comparação. Ou seja, a evidência indireta deve ser consistente com a evidência direta. A manifestação estatística da consistência é chamada de transitividade. Em redes com conexões fechadas, por exemplo, tanto as evidências diretas quanto indiretas estão disponíveis e assume-se que, para cada comparação pareada (A-B, B-C e A-C), as estimativas diretas e indiretas são consistentes. A violação desse pressuposto transgride a teoria da transitividade, não sendo possível concluir, por exemplo, que C é melhor do que A se os resultados dos estudos primários já provaram que C é pior que B e B é melhor que A. Para avaliação de inconsistências na rede, podem ser utilizados métodos como *node-splitting*, que permite verificar a consistência entre as comparações para cada nó definido na rede^{17,125-127}.

1.6.2.5 Condução e apresentação de resultados

A fim de assegurar que os resultados das meta-análises em rede sejam consistentes, robustos e reprodutíveis, sua condução e reporte devem ser padronizados. Frequentemente, esse tipo de estudo segue uma revisão sistemática, sendo, portanto, os passos iniciais análogos ao que já foi exposto e devendo seguir recomendações internacionais como PRISMA *checklist*. Mais recentemente, em 2015, uma extensão desse guia, denominada PRISMA-NMA, foi lançada, incorporando os princípios das meta-análises em rede e fornecendo

orientações a autores, leitores e editores sobre como conduzir e reportar dados desse tipo de estudo ^{128,129}.

De maneira similar às meta-análises convencionais, as meta-análises em rede podem ser construídas com modelos de efeitos fixos ou randômicos. A abordagem de efeitos fixo assume que todos os estudos apresentam um tamanho de efeito verdadeiro e qualquer diferença entre as estimativas de diferentes estudos é atribuível apenas ao erro de amostragem (dentro da variação do estudo). Uma abordagem de efeitos aleatórios assume que, além do erro amostral, a diferença observada no tamanho do efeito considera a variação do tamanho do efeito verdadeiro entre estudos (variação do estudo), também chamada heterogeneidade. Estendendo este conceito às meta-análises em rede, espera-se que as estimativas do tamanho do efeito não variem apenas entre os estudos, mas também entre as comparações (diretas e indiretas). O ideal é que ambos os modelos sejam testados para cada rede, sendo que aquele que apresente resultados mais adequados (ajustes do modelo – *model fit*) ao cenário seja utilizado. Isso pode incluir, por exemplo, avaliação do modelo pela análise de DIC e alterações no *burn-in* da cadeia de MCMC ^{120,130}.

Como já mencionado, as meta-análises em rede podem ser calculadas a partir de *frameworks* frequentista ou Bayesiano, sendo que no primeiro os resultados são apresentados para cada par de comparação (AB, BC, AC, etc...), com uma medida estimada (medida de efeito como RR, OR, diferença entre médias, etc.), com um CI (usualmente 95%), análogo ao que acontece nas meta-análises convencionais. Como a inferência Bayesiana depende de distribuição probabilística, resultados são apresentados também com uma medida de efeito, porém com um intervalo de credibilidade (*credibility interval* - CrI), também em geral de 95% ¹²⁵.

As meta-análises em rede permitem, portanto, obter resultados para as comparações diretas (todas as possíveis meta-análises convencionais na rede), para as comparações indiretas estimadas e para a combinação final dos resultados (evidência direta e indireta, ou seja, “mista”), sendo essa última a mais reportada pelos autores, usualmente com tabelas de consistência, como exemplificado na FIGURA 1.9. Ao lado direito da figura tem-se o diagrama da rede com as possíveis comparações entre quatro intervenções (A, B, C e D) e placebo. Ao lado esquerdo têm-se os resultados das meta-análises na tabela de

consistência. Nessa tabela, as intervenções estão alocadas na diagonal, reportadas alfabeticamente. A interpretação dos resultados é similar àquela das meta-análises convencionais, havendo, entretanto, um resultado (medida de efeito global) para cada um dos pares de comparação existentes na rede (p. ex. AB, AC, AD...), sendo esses representados pelos valores contidos nas células comuns entre as linhas e as colunas da tabela ²¹.

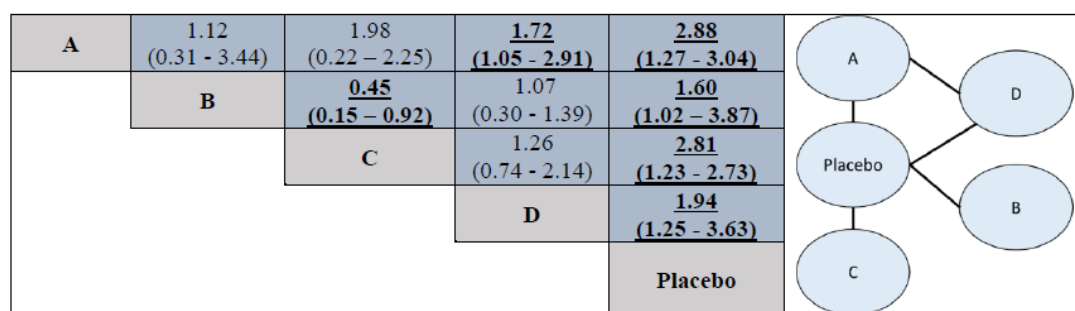


FIGURA 1.9 – REPRESENTAÇÃO TÍPICA DOS RESULTADOS DE META-ANÁLISE EM REDE. Os resultados são apresentados para cada um dos pares de comparação para determinado desfecho (p. ex. eficácia medida como taxa de remissão de uma doença: RR com 95% CrI). As comparações são lidas da esquerda para a direita (p. ex. tratamento A *versus* B), sendo a medida de efeito apresentada na célula comum entre a linha e a coluna. Valores de RR maiores do que 1 favorecem a ocorrência do desfecho no primeiro tratamento, enquanto valores inferiores a 1 favorecem o desfecho para o segundo tratamento. Valores estatisticamente significativos estão sublinhados e em negrito. Por exemplo, A *versus* B tem um valor de RR 1,12 com 95% CrI extenso de [0,31 – 3,44], não havendo, assim, diferença estatística entre as duas intervenções. Já A *versus* D apresenta valor de 1,72 [1,05 – 2,91], favorecendo A. Na comparação de B *versus* C tem-se o valor de 0,45 [0,15 – 0,92] favorecendo C. FONTE: o autor (2017) ²¹

Ademais, como já mencionado, em análises do tipo MTC é possível fornecer uma classificação dos tratamentos da rede (ranqueamentos), que se referem às probabilidades estimadas para cada tratamento alcançar um posicionamento específico em uma ordem de efeitos de tratamento do melhor ao pior. Ou seja, a chance de cada intervenção ser classificada como primeira, segunda, terceira, quarta, e assim por diante. Esses ranqueamentos se baseiam nos resultados obtidos no modelo meta-analítico e idealmente são reportados junto com as medidas de efeito das comparações entre intervenções (p. ex. tabelas de consistência), para evitar conclusões errôneas. Existem algumas técnicas gráficas para representar os ranqueamentos. Seu reporte também pode incluir alguma especificação estatística (como medianas com intervalos de incerteza), ou podem ser construídas curvas cumulativas de probabilidade ou análises de superfície sob a curva de classificação cumulativa (*surface under the cumulative ranking curve analysis* - SUCRA), ver FIGURA 1.10 ^{104,131,132}.

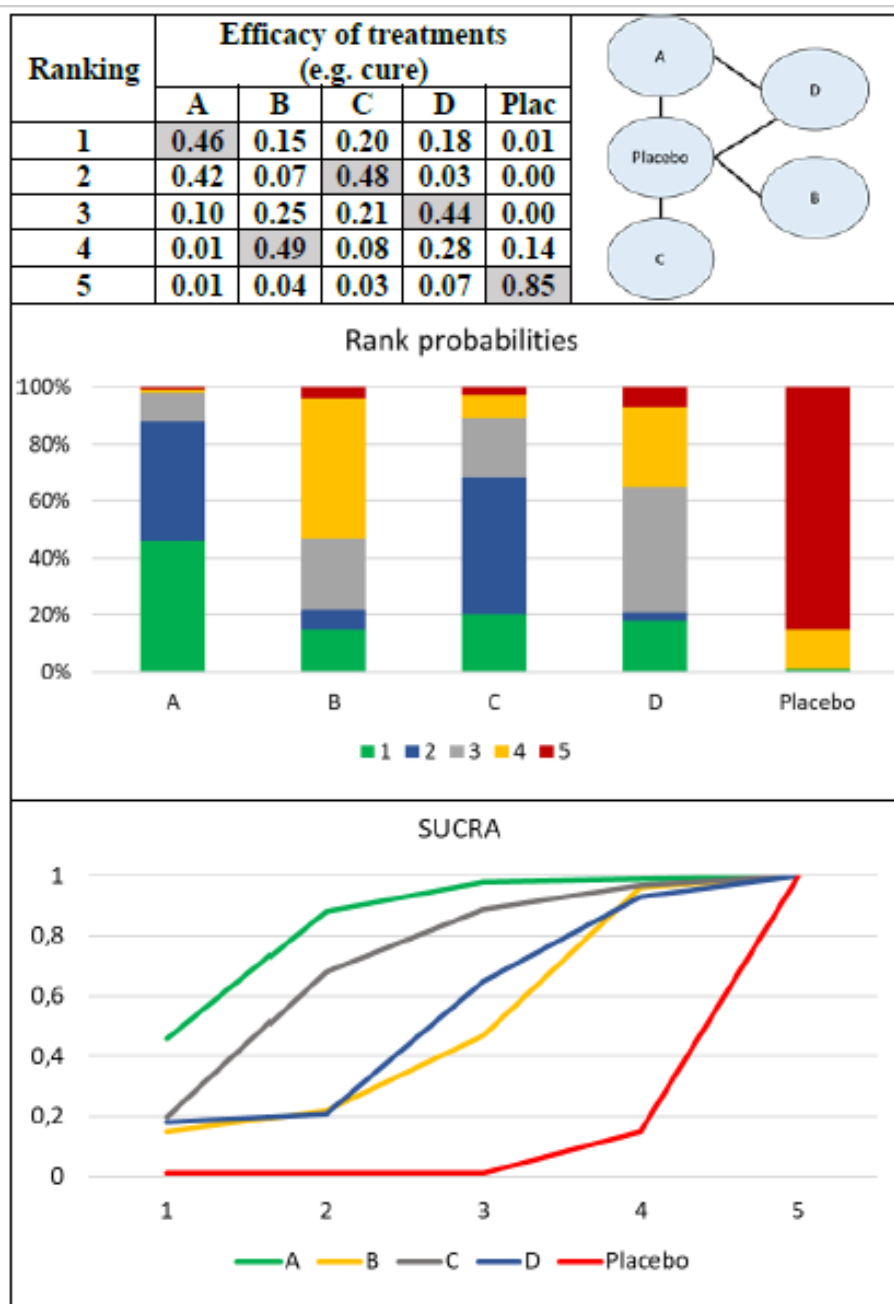


FIGURA 1.10 – REPRESENTAÇÃO DAS PROBABILIDADES DE RANQUEAMENTO

Para uma rede com cinco nós (A, B, C, D, placebo), depois da interpretação dos resultados do modelo de consistência, é possível ordenar as intervenções de acordo com suas probabilidades de serem as melhores (1ª no ranqueamento), ou piores (últimas no ranqueamento), para determinado desfecho. Primeiro painel: probabilidades são apresentadas como porcentagem. O ranqueamento soma 1 (tanto na horizontal, ou seja, por tratamento, como na vertical – por posição). Intervenção A tem 46% (0.46) de chance de ser a melhor alternativa (1ª no ranqueamento), seguida pela intervenção C (48%), D (44%), B (49%) e placebo (85%). Esse cenário é ilustrado também no segundo painel em forma de gráfico. Painel três: análise do tipo SUCRA (avaliação cumulativa das probabilidades), que ilustra sob outra perspectiva o ranqueamento das intervenções na rede.

FONTE: adaptado de o autor (2017) ²¹

Uma vez que as meta-análises em rede são modelos complexos, *softwares* robustos com códigos de programa elaborados devem ser utilizados para sua condução e adaptados aos cenários de cada pergunta de pesquisa ^{107,109,133-139}. As escolhas mais comuns de *software* são:

- WinBUGS: *software* com um grande corpo de códigos publicados na literatura. No entanto, seu uso pode ser dificultado por ser pouco intuitivo.
- OpenBUGS: versão de código aberto do WinBUGS. Opera como um programa independente ou pode ser utilizado a partir de outro *software* estatístico, como R ou SAS.
- ADDIS (*Aggregate Data Drug Information System*): sistema em código aberto para o suporte de decisão em NMA acoplado ao sistema GeMTC GUI. No entanto, é um sistema pouco flexível.
- JAGS (*Just Another Gibbs Sampler*): programa em código aberto para inferência bayesiana. Operado a partir da linha de comando ou R. A linguagem de modelagem é semelhante a WinBUGS e OpenBUGS.
- R: *software* de código aberto para análises estatísticas. Para meta-análises em rede utilizam-se pacotes como: GeMTC (especificamente projetado para encaixar modelos NMA); MCMCpack (para montagem de tipos específicos de modelos MCMC); LaplacesDemon (pacote R flexível para MCMC). Geralmente requer WinBUGS, OpenBUGS ou JAGS para operação. O recente lançamento do R Studio (uma plataforma que opera com R) facilitou a programação por parte de usuários com pouca experiência.
- Python: linguagem de programação de código aberto de uso geral. Usa o módulo PyMC para inferência bayesiana.
- STATA: *software* para fins gerais, direcionado a linha de comando para estatísticas, pode ser usado para construir NMA.
- SAS: pacote de *software* para análises estatísticas, pode ser usado para modelagem de NMA.

1.7 JUSTIFICATIVA

O grande volume de informações científicas geradas na área de saúde – com a publicação de diversos artigos por ano – aponta para a necessidade de aperfeiçoamento e uso de ferramentas de sínteses de evidência capazes de direcionar a melhores condutas clínicas, embasar protocolos, recomendações em saúde e outras tomadas de decisão sobre novas tecnologias. Estudos reportam que entre 1994 e 2014 houve um aumento anual de mais de 20 vezes no número de publicações de revisões sistemáticas com meta-análises convencionais em saúde, de um total de 386 para mais de 8200, respectivamente ^{140,141}.

No entanto, essa disseminação acelerada de evidências não tem sido acompanhada por um aumento proporcional na sua qualidade. Ioannidis (2016) demonstrou que há uma produção massiva de meta-análises convencionais que são desnecessárias, redundantes, contraditórias entre si ou trazem conclusões errôneas, sendo que apenas 3% de toda evidência produzida é realmente útil na prática. Esse problema se deve, em parte, às recorrentes falhas metodológicas no desenho, condução ou reporte das meta-análises convencionais ⁴. Outro estudo, publicado em 2018, demonstra que a maior parte das revisões sistemáticas de intervenções biomédicas não é reproduzível, principalmente porque o seu reporte é impreciso ou incorreto ¹⁴².

O uso de evidências de baixa força ou qualidade pode impactar negativamente nas tomadas de decisão em saúde, o que reforça a importância de um rigor metodológico durante a condução dos estudos e apresentação de resultados de maneira transparente, acessível e em formato compreensível para os utilizadores finais (investigadores, profissionais de saúde, gestores, políticos) ^{143,144}. Isso é especialmente importante no que diz respeito a essa nova técnica estatística denominada “meta-análise em rede”, que é capaz de reunir evidências de comparações diretas e indiretas entre todas as tecnologias em saúde disponíveis para determinada condição clínica em um único modelo ²¹. Essa técnica, que foi introduzida há menos de 20 anos na área de saúde, é uma extensão das meta-análises convencionais, sendo uma alternativa promissora, rápida e relativamente barata para a reunião de diferentes evidências. Porém, o uso apropriado desse método requer conhecimento mais aprofundado de

estatística – principalmente porque a maioria dos modelos utiliza inferência Bayesiana – bem como dos pressupostos que devem ser cumpridos (similaridade, homogeneidade, transitividade) e de habilidades do pesquisador no uso de *software* de programação. Ou seja, as meta-análises em rede são modelos mais complexos, facilmente propensos a interpretações errôneas e de pouca familiaridade aos profissionais de saúde e gestores, o que gera também dúvidas em relação a robustez, precisão e confiabilidade dos resultados obtidos com esse método ¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

Nesse contexto, a condução e reporte das meta-análises em rede ainda apresenta múltiplos desafios que vão desde a concepção do estudo (incluindo os critérios para eleger as intervenções, escolha das medidas de efeito e modelos matemáticos); passando pela condução das análises estatísticas (com adaptação e aperfeiçoamento dos modelos, realização de análises adicionais); até o reporte dos resultados finais (com apresentação da rede e sua geometria, dados comparativos e ranqueamento de todas as intervenções e avaliação da qualidade da evidência), e, finalmente, interpretação e uso apropriado da evidência na prática. Ademais, uma vez que a meta-análise em rede é uma ferramenta relativamente nova na área da saúde, seu potencial uso em diferentes cenários (p. ex. avaliação de intervenções não farmacológicas) e combinada com outros métodos de avaliação de tecnologias em saúde (como modelos de análise de decisão), ainda foi pouco explorado.

1.8 OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

1.8.1 Objetivo geral

Avaliar as características, técnica de condução e de reporte de meta-análise em rede para produção de evidência científica na área de intervenções farmacológicas.

1.8.2 Objetivos específicos

A FIGURA 1.11 a seguir ilustra os principais elos da presente tese:

- Mapear o cenário mundial das publicações científicas de meta-análises em rede avaliando intervenções farmacológicas (medicamentos);
- Avaliar a qualidade metodológica e conformidade de condução e reporte das meta-análises em rede de intervenções farmacológicas (medicamentos) com recomendações internacionais;
- Propor métricas de geometria de rede para descrição dos diagramas de rede das meta-análises de intervenções farmacológicas (medicamentos);
- Conduzir estudos práticos (exemplos) para demonstrar a possibilidade de aplicação das meta-análises em rede em diferentes cenários.

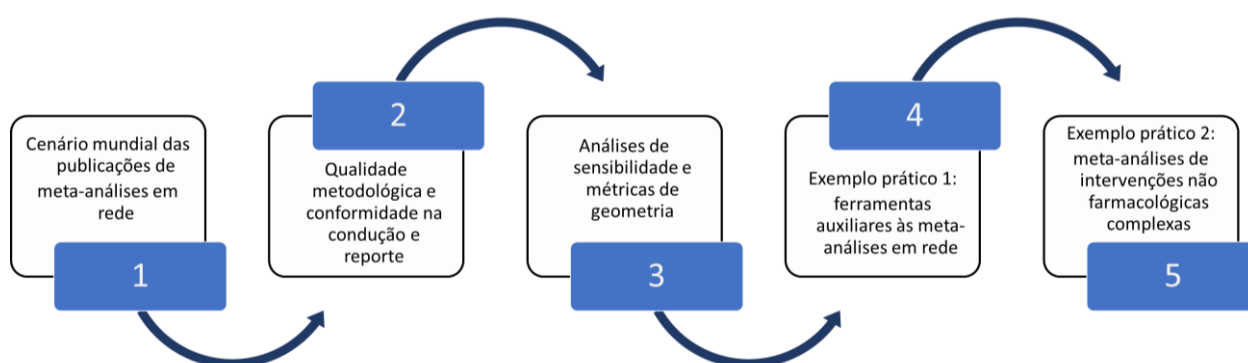


FIGURA 1.11 – ELOS PARA EXECUÇÃO DA TESE
FONTE: o autor (2019)

CAPÍTULO 2 – MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE

Publicado em: Tonin FS, Steimbach LM, Mendes AM, Borba HH, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Mapping the characteristics of network meta-analyses on drug therapy: A systematic review. PLoS One. 2018 Apr 30;13(4).

2 META-ANÁLISES EM REDE DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS

2.1 INTRODUÇÃO

As meta-análises convencionais foram um avanço para a prática baseada em evidências, permitindo a reunião de informações com minimização de vieses. No entanto, esse tipo de análise é restrito a comparações entre dois tratamentos²⁰. Ademais, a falta de estudos primários diretos (*head-to-head*) pode limitar a reunião e generalização de evidências em muitas áreas^{94,148}. Essa situação é especialmente prevalente em se tratando de classes terapêuticas inovadoras (como no caso atual dos biológicos) e em doenças raras ou negligenciadas, uma vez que a condução de um ensaio clínico requer grandes amostras, altos investimentos e tempo^{95,96,149}.

As meta-análises em rede de qualquer tipo (generalizadas a partir daqui como “NMA”), por combinarem simultaneamente evidências diretas e indiretas entre todos os braços de estudos primários em um único modelo, podem ser uma alternativa promissora para processos de tomada de decisão^{102,110,146}. Nos últimos anos, a NMA desenvolveu-se como técnica estatística, sendo que diversos modelos estão disponíveis para diferentes dados, medidas de efeito, *frameworks* (frequentista e Bayesiano) e com uso de diferentes *softwares*^{18,107,121,124-126,134,138,150,151}. Acredita-se que isso tenha também proporcionado um crescimento acelerado em publicações envolvendo NMA, similar ao que aconteceu com as meta-análises convencionais^{140,141}. Entretanto, alguns estudos reportam problemas no uso dessa ferramenta e lacunas na literatura com relação à interpretação de dados e transposição para a prática^{146,152}. Em revisão sistemática conduzida por Bafeta et al. (2014), os autores, ao avaliarem um *pool* de 121 NMA, já demonstraram alta heterogeneidade no reporte dos resultados¹⁵³.

Nesse contexto, o uso de técnicas preliminares como um mapeamento sistemático da literatura pode ser válido para estruturar uma área de interesse que apresente alta complexidade, como é o caso das publicações envolvendo NMA, e para fornecer uma visão global do cenário atual.

2.2 OBJETIVOS

Mapear o cenário mundial das publicações científicas de meta-análises em rede avaliando intervenções farmacológicas (medicamentos):

- Identificar as principais características das meta-análises em rede publicadas até hoje, incluindo as condições clínicas e moléculas avaliadas;
- Verificar se as meta-análises em rede seguem um padrão metodológico de condução e reporte e se o mesmo sofreu alteração ao longo dos anos;
- Identificar os principais produtores (países) de meta-análises em rede e padrões de colaboração, bem como Fator de Impacto das publicações.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 Delineamento da pesquisa

Este estudo configura uma pesquisa teórico-analítica do tipo revisão de escopo da literatura internacional para mapeamento das características das meta-análises em rede sobre medicamentos.

2.3.2 Busca e critérios de elegibilidade

Uma revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações PRISMA e da *Cochrane Collaboration*^{9,55,56}. Dois revisores realizaram todas as etapas do processo de maneira independente, sendo as discrepâncias discutidas junto a um terceiro pesquisador.

Inicialmente, buscas sistemáticas foram conduzidas nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scopus, sem limites quanto a data ou idioma (busca realizada em março de 2016), para seleção de artigos reportando o uso de meta-análise em rede de terapias medicamentosas. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em literatura cinza (Google, Google Scholar)

também foram conduzidas. As estratégias de busca completas encontram-se em APÊNDICE I.

Foram incluídos estudos do tipo meta-análise em rede (também referidos como comparação ou meta-análise indireta, meta-análise de comparações mistas ou múltiplas comparações) e aqui generalizados como “NMA”, que compararam terapias medicamentosas de qualquer tipo (definidas como intervenções farmacológicas incluindo alguma substância ativa) isoladas ou em combinação com outras terapias medicamentosas, independentemente da dose ou regime posológico. Foram consideradas redes de qualquer tipo (abertas ou fechadas), incluindo estudos primários experimentais, quasi-experimentais (ensaios clínicos não-randomizados) ou observacionais, que avaliaram três ou mais tratamentos, comparados diretamente (*head-to-head*) ou contra placebo/controle negativo, em pacientes com qualquer condição clínica (sem restrição de idade ou sexo). Protocolos de estudos, meta-análises de outros tipos (não em rede), estudos reportando somente intervenções não farmacológicas e artigos escritos em caracteres não-Romanos foram excluídos durante as fases de triagem (avaliação de títulos e resumos) e leitura na íntegra.

2.3.3 Extração e análise de dados

Os dados das NMA incluídas na revisão sistemática foram extraídos em planilhas padronizadas contendo informações sobre: (i) características gerais dos estudos, como nome dos autores, países de afiliação, Fator de Impacto da revista científica (*Journal Citation Reports*, JCR – 2015), ano de publicação, amostra (número de estudos incluídos, tipos de estudos e total da população), intervenções e condição clínica avaliados; (ii) métodos utilizados no processo de revisão sistemática (seguimento de recomendações ou guias, registro do protocolo, bases de dados utilizadas, descrição da estratégia de busca, reporte de busca manual ou na literatura cinza, descrição dos critérios de elegibilidade das moléculas, avaliação da qualidade dos estudos primários); (iii) descrição das análises estatísticas (*frameworks* e modelos utilizados, análises adicionais conduzidas), convergência do modelo, avaliação da inconsistência, ajuste do

modelo e *software* utilizado; (iv) reporte dos resultados (presença do diagrama de rede e descrição da geometria, apresentação das evidências diretas, indiretas ou mistas, ranqueograma); (v) declaração de conflito de interesses e financiamentos do estudo.

Adicionalmente, um escore metodológico qualitativo com 25 elementos-chave sobre a condução e reporte das NMA foi elaborado e aplicado a todos os estudos incluídos (pontuação de 0 a 25). A construção dessa ferramenta preliminar foi feita com base no checklist PRISMA-NMA e considerando a abordagem Bayesiana para condução da NMA em função do seu maior uso e flexibilidade. Os principais elementos de condução e reporte dos processos de revisão sistemática e análise estatísticas de NMA foram incorporados nessa ferramenta considerando a validade interna e itens de qualidade de rede reportados. A descrição completa da pontuação metodológica está disposta no APÊNDICE II. Elementos principais do escore foram relacionados à maneira de condução da revisão sistemática (p. ex. reporte da estratégia de busca, critérios de elegibilidade das moléculas) e da NMA (p. ex. descrição do *framework* utilizado, análises de inconsistência, apresentação de resultados).

Potenciais correlações entre o escore metodológico e (i) o ano de publicação da NMA; (ii) o Fator de Impacto da revista na qual a NMA foi publicada, (iii) a área da condição clínica avaliada pela NMA (p. ex. doenças cardiovasculares, infecções, condições autoimunes, etc...) foram avaliados.

2.3.4 Análises estatísticas

Com a finalidade de avaliar potenciais tendências ao longo do tempo, a mediana da distribuição dos anos de publicação das NMA foi utilizada como ponto de corte. A normalidade das variáveis foi avaliada por meio dos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição não normal foram relatadas como mediana e intervalo interquartil (IQR), e o teste Wilcoxon-Mann-Whitney foi usado para comparações entre grupos. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado para comparações univariadas e relatadas como frequências absolutas e relativas.

O escore metodológico (com distribuição normal) foi correlacionado com o ano de publicação das NMA e com o Fator de Impacto da revista através do teste de Pearson. A ANOVA foi utilizada para associar o escore metodológico com as principais condições clínicas reportadas nas NMA. As análises estatísticas foram conduzidas no software IBM SPSS Statistics v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp). Probabilidades abaixo do nível de 5% foram consideradas estatisticamente significativas.

2.4 RESULTADOS

Após a condução da busca sistemática, um total de 1425 registros foram encontrados nas bases de dados. Durante o processo de triagem, 930 artigos foram considerados irrelevantes para a pesquisa e outros 130 foram excluídos durante o processo de leitura na íntegra, resultando em 365 NMA para extração de dados (FIGURA 2.1). Os dados completos dos estudos extraídos encontram-se em *Open Science Framework platform* (OSF) - [DOI: 10.17605/OSF.IO/GVQXT](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GVQXT).

Essas 365 NMA foram publicadas entre 2003 e 2016, com uma mediana em 2014 e um ponto de inflexão em 2010 (ver TABELA 2.1). A maior parte dos estudos (n=265; 72,6%) foram produzidos por somente um país: Estados Unidos da América (n=62), China (n=57), Reino Unido (n=33), Canadá (n=27), Itália (n=20). A colaboração internacional entre os autores para publicação dos estudos (24,7% de todos os estudos) não diferiu estatisticamente entre NMA publicadas antes e depois de 2014. Países como Suíça, Holanda e Alemanha foram aqueles que apresentaram maior número de colaborações, com 80%, 78,3% e 69,6% de artigos publicados em colaboração, respectivamente. O mapa final das publicações (FIGURA 2.2) demonstra que Estados Unidos da América publicaram mais NMA (n=115), seguido por Reino Unido (n=86) e China (n=73). A FIGURA 2.3 apresenta o mapa da distribuição das publicações pelo mundo.

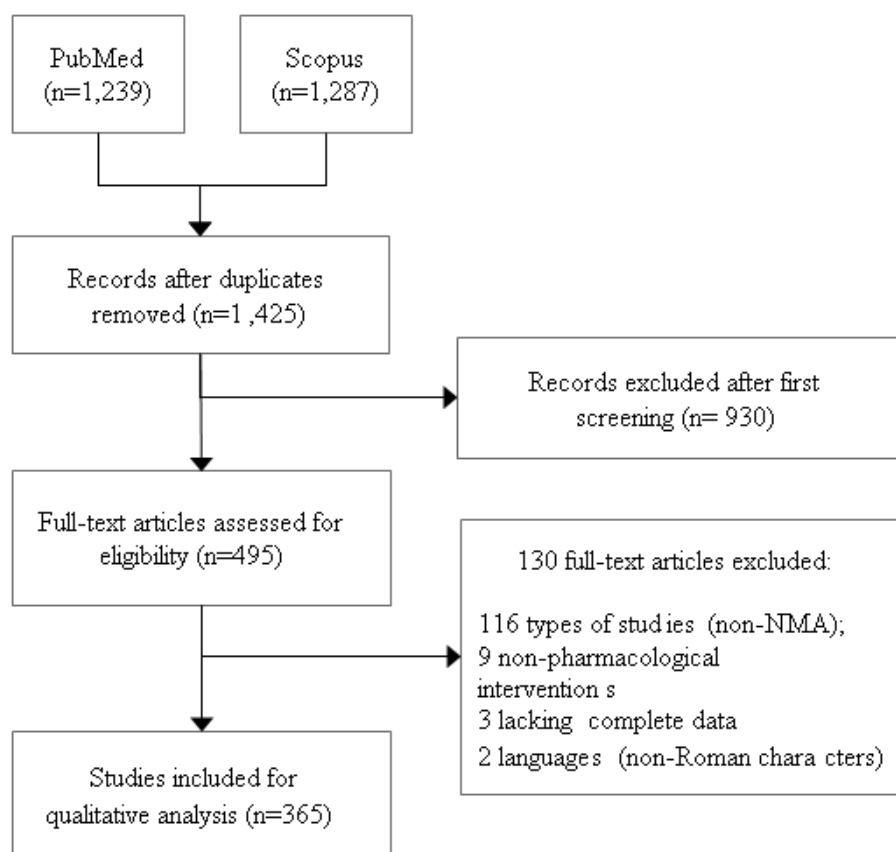


FIGURA 2.1 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA
 FONTE: o autor (2018) ¹⁵⁴

As principais condições clínicas e intervenções avaliadas nas NMA foram:

- Doenças cardiovasculares (n=98), sendo aspirina (42,1%), apixaban (26,5%) e rivaroxaban (26,5%) as intervenções mais avaliadas;
- Doenças oncológicas (n=50), com quimioterapia geral (38,0%), gemcitabina (24,0%) e everolimo (16,0%) os mais frequentemente reportados;
- Desordens autoimunes (n=39), sendo adalimumabe, infliximabe e metotrexato (todos com 46,1%) os mais avaliados;
- Desordens mentais (n=32), com risperidona (34,3%), olanzapina (31,2%) e quetiapina (31,2%) os mais frequentemente analisados;
- Infecções (n=32), sendo interferon peguillado (65,6%), ribavirina (50,0%) e anfotericina B (50,0%) as intervenções mais avaliadas;
- Doenças respiratórias (n=27), sendo salmeterol, tiotrópio e fluticasona (todos com 51,8%) os tratamentos mais frequentemente reportados.

Outras condições avaliadas foram as desordens musculoesqueléticas (n=10), dor (n=7) e injúrias gastrointestinais (n=6). Demais condições (n=64) incluíram diferentes sistemas fisiológicos (pele, olhos, endócrino, geniturinário). Para mais informações sobre os estudos ver dados em OSF [DOI: 10.17605/OSF.IO/GVQXT](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GVQXT).

As 365 NMA foram publicadas em 204 revistas científicas diferentes, com um declínio no Fator de Impacto ao longo do tempo: antes de 2014, o Fator de Impacto médio das revistas publicando NMA era de 6.214; depois de 2014 esse valor passou a ser de 4.701 (TABELA 2.1).

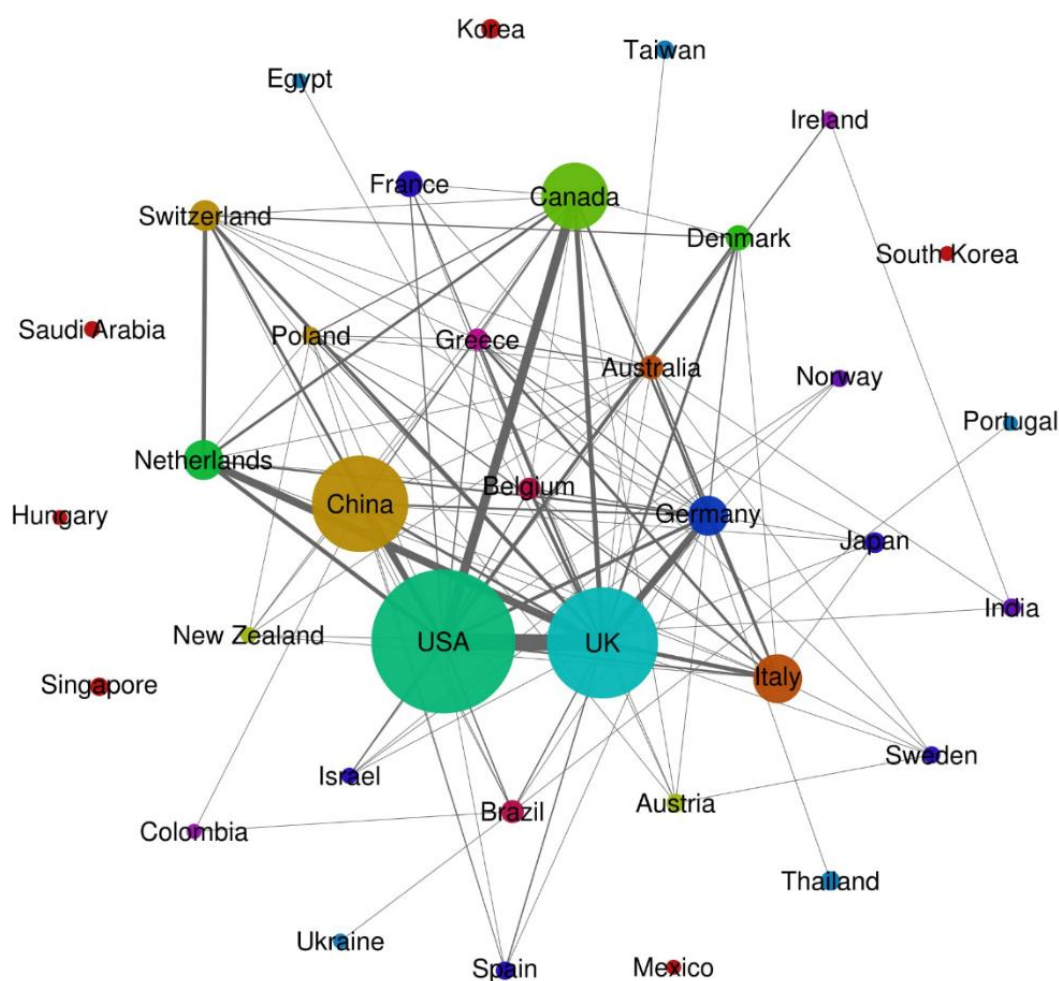


FIGURA 2.2 - MAPA DAS COLABORAÇÕES EM PUBLICAÇÕES DE NMA
Publicações entre 2003 – 2016. Cada nó representa um país. O tamanho do nó é proporcional ao número de publicações. As linhas representam as publicações em colaboração. Sua espessura é proporcional ao número de colaborações. Rede construída no *software* Gephi 0.9.1
FONTE: o autor (2018) ¹⁵⁴

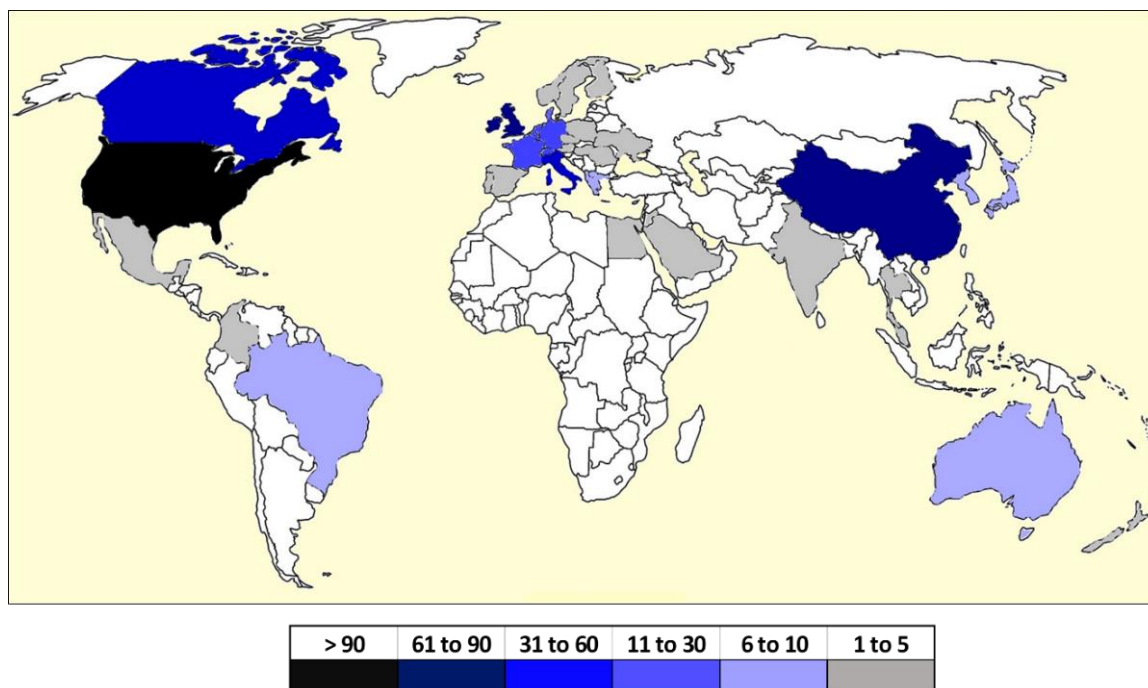


FIGURA 2.3 – MAPA DA DISTRIBUIÇÃO DE PUBLICAÇÕES DE NMA

Número de publicação por país entre 2003 – 2016.

FONTE: o autor (2018) ¹⁵⁴

O registro do protocolo da revisão sistemática (p. ex. plataforma PROSPERO) foi reportado por somente 53 estudos (14,5%), sendo que apenas 31,8% (n=116) descreveram ter seguido as recomendações PRISMA para condução do estudo. Ambos os parâmetros aumentaram significativamente depois de 2014 ($p=0,013$ e $<0,001$, respectivamente). Ao todo, 32 NMA afirmaram ter seguido às recomendações da *Cochrane Collaboration*, sendo 20 delas publicadas depois de 2014. Menos da metade dos estudos (n=146; 40%) apresentaram critérios de elegibilidade objetivos para seleção das intervenções ou classes de medicamentos incluídas na NMA, enquanto 87 artigos (23,8%) forneceram critérios não objetivos (afirmações vagas como “medicamentos mais utilizados”, “tratamentos frequentes”). Um terço dos estudos (29,6%) disponibilizou as estratégias de busca completas, sendo esse valor não significativamente diferente antes ou depois de 2014 ($p=0,561$).

A mediana do número de bases de dados eletrônicas utilizadas para as buscas sistemáticas foi de três (IQR = 1). A maioria dos artigos (n=342; 93,7%) forneceu detalhes sobre as bases de dados escolhidas, sendo as mais utilizadas: PubMed/MEDLINE (92,9%), *Cochrane Library* (78,4%), Scopus/Embase (77,3%), Clinicaltrials.gov (17,0%), *Web of Science* (10,4%), *Cumulative Index to*

Nursing and Allied Health Literature (6,3%), *Health Technology Assessment* (5,5%), *International Pharmaceutical Abstracts* (1,9%). Buscas manuais e consulta à literatura cinza foram realizadas por 73,4% e 48,2% dos estudos, respectivamente, e 216 NMA forneceram acesso a algum material suplementar. Esses três parâmetros apresentaram melhoras depois de 2014 ($p=0,010$; $p=0,004$ e $p=0,027$, respectivamente). Ver TABELA 2.1.

A maioria das NMA (94,2%) incluiu somente ensaios clínicos randomizados, com as demais (5,2%) incluindo também estudos não-randomizados ou observacionais. Apenas duas NMA foram restritas a estudos observacionais. O número médio de estudos primários incluídos nas redes foi de 21, sendo este similar antes e depois de 2014 ($p=0,706$). No entanto, o número de pacientes incluídos nos estudos primários reduziu significativamente depois de 2014 ($p=0,019$). A qualidade metodológica dos estudos primários foi avaliada em 193 NMA utilizando ferramentas como *Jadad Score* ou *Risk of Bias Assessment* da *Cochrane Collaboration*. Ao longo dos anos, mais autores declararam não ter conflitos de interesse ou não mencionaram essa informação nos artigos. Mais de 55% das NMA receberam algum suporte financeiro para sua condução (TABELA 2.1).

TABELA 2.1 - CARACTERÍSTICAS DESCRITIVAS DAS NMA

	N. redes	Total	Data de publicação		Valor-p
			Antes de 2014	2014 ou depois	
Colaboração internacional: N (%)	365	100 (27,4%)	39 (31,7%)	61 (25,2%)	0,117 ^b
Fator de Impacto (2015): média (SD)	365	5,210 (6,445)	6,214 (7,520)	4,701 (5,775)	0,080 ^a
Registro PROSPERO: N (%)	365	53 (14,5%)	10 (8,1%)	43 (17,8%)	0,013 ^b
Segue recomendações PRISMA: N (%)	365	116 (31,8%)	19 (15,4%)	97 (40,1%)	<0,001 ^b
Segue recomendações <i>Cochrane</i> : N (%)	365	32 (8,8%)	12 (9,8%)	20 (8,3%)	0,634 ^b
Critério elegibilidade das moléculas: N (%)	365				0,372 ^b
Sem critério		132 (36,2%)	46 (37,4%)	86 (35,5%)	

	N. redes	Total	Data de publicação		Valor-p
			Antes de 2014	2014 ou depois	
Critério não-objetivo		87 (23,8%)	24 (19,5%)	63 (26,0%)	
Critério objetivo		146 (40,0%)	53 (43,1%)	93 (38,4%)	
N. bases de dados: Mediana (intervalo)	342	3,0 (1-19) IQR = 1	3,0 (1-10) IQR = 1	3,0 (1-19) IQR = 1	0,229 ^a
N. estudos incluídos: Mediana (intervalo)	360	21 (3-450) IQR = 24	20 (3-218) IQR = 26	21 (3-450) IQR = 24	0,706 ^a
N. pacientes incluídos Mediana (intervalo)	246	7625,50 (162-8977,48) IQR = 25177	10894,50 (162- 3241,68) IQR = 31986	6852,00 (336-8977,48) IQR = 24390	0,019 ^a
Estratégia busca completa: N (%)	365	108 (29,6%)	34 (27,6%)	74 (30,6%)	0,561 ^b
Busca manual: N (%)	365	268 (73,4%)	80 (65,0%)	188 (77,7%)	0,010 ^b
Busca literatura cinza: N (%)	365	176 (48,2%)	46 (37,4%)	130 (53,7%)	0,004 ^b
Avalia qualidade dos estudos incluídos: N (%)	365	193 (52,9%)	51 (41,5%)	142 (58,7%)	0,002 ^b
Contém material suplementar: N (%)	365	216 (59,2%)	63 (51,2%)	153 (63,2%)	0,027 ^b
Reporta conflito de interesse: N (%)	365				<0,001 ^b
Não menciona		39 (10,7%)	28 (22,8%)	11 (4,5%)	
Presença de conflito		161 (44,1%)	52 (42,3%)	109 (45,0%)	
Ausência de conflito		165 (45,2%)	43 (35,0%)	122 (50,4%)	
Reporta suporte financeiro: N (%)	365				0,836 ^b
Não menciona		48 (13,2%)	18 (14,6%)	30 (12,4%)	
Suporte externo		202 (55,3%)	67 (54,5%)	135 (55,8%)	
Ausência de suporte		115 (31,5%)	38 (30,9%)	77 (31,8%)	

^a Mann–Whitney; ^b qui-quadrado; SD: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil
 FONTE: o autor (2018)¹⁵⁴

Em relação à condução da NMA, diagramas de rede foram reportados por 287 estudos para pelo menos um desfecho. O número médio de nós nas redes (referente às intervenções avaliadas) foi de 7,0 (IQR = 6), variando de 3 a 71, com um aumento significativo após 2014 ($p < 0,001$) de artigos descrevendo

a geometria da rede (p. ex. tamanho dos nós, espessura das linhas, proporção de estudos por nós), bem como de estudos apresentando análises de ranqueamento das intervenções ($p < 0,001$). O placebo foi utilizado como comparador em 230 NMA (63%). As demais redes utilizaram somente comparadores ativos (ver TABELA 2.2).

O método estatístico utilizado nas NMA foi descrito em 315 estudos (86,3%), sendo o Bayesiano o mais comum ($n=297$). O modelo frequentista foi utilizado em 15 artigos, e ambos os modelos foram testados por três NMA. Ao todo, 349 estudos reportaram o modelo empregado, sendo o randômico ou aleatório o mais comum (62,5%). Ambos os modelos (fixo e randômico) foram utilizados em 33,8% das redes. Como esperado, 91,8% dos estudos ($n=335$) apresentaram seus resultados como “evidência mista” (direta e indireta) em tabelas de consistência. Metade dos estudos (52,9%) reportou também resultados para as comparações diretas (meta-análises convencionais) e 12,1% reportaram dados das evidências indiretas (individualmente). O *software* empregado para as análises foi mencionado em 345 artigos, sendo WinBUGS (57,5%), Stata (27,9%), R (23,8%), e Addis (6,0%) os mais utilizados. Análises adicionais (p. ex. subgrupo, sensibilidade, meta-regressões) foram conduzidas por aproximadamente 60% das NMA, sendo esse valor similar antes e depois de 2014. Houve um aumento significativo (depois de 2014) de estudos reportando parâmetros das meta-análises de rede como inconsistência ($p=0,002$), ajuste do modelo (*model fit*) ($p = 0,333$) e convergência ($p = 0,004$) (ver TABELA 2.2).

A média do escore metodológico aplicado às 365 NMA foi de 13,9 (SD=3,8), variando de 2 a 22. Antes de 2014, uma média de 9 parâmetros do escore (SD 2,1) foram apropriadamente reportados por pelo menos metade dos estudos (>50%), enquanto depois de 2014 esse número aumentou para 13 parâmetros (SD 1,2). O reporte dos critérios de elegibilidade das intervenções e o fornecimento de material suplementar aumentou desde 2012, enquanto a descrição da geometria das redes e apresentação de ranqueogramas tiveram aumento mais expressivo a partir de 2013 (ver FIGURA 2.4).

No entanto, parâmetros como registro dos protocolos em bases de dados (p. ex. PROSPERO), seguimento de recomendações ou guias para condução do estudo (PRISMA, Cochrane), e reporte de alguns elementos estatísticos ainda são pouco descritos nas NMA (FIGURA 2.4).

Uma correlação foi encontrada entre a pontuação no escore metodológico e o ano de publicação das NMA ($r=0,315$), como demonstrado na FIGURA 2.5, enquanto uma leve correlação foi verificada entre o escore e o Fator de Impacto ($r=0,172$). Nenhuma associação foi encontrada com as condições clínicas reportadas nas NMA ($p = 0,437$).

TABELA 2.2 - DESCRIÇÃO DOS PARÂMETROS DE REDE E ESTATÍSTICA

	N. redes	Total	Data de publicação		Valor-p
			Antes de 2014	2014 ou depois	
Diagrama de rede: N (%)	365	287 (78,6%)	92 (74,8%)	195 (80,6%)	0,203 ^a
N. nós Mediana (intervalo)	287	7,0 (3-71) IQR = 6	7,0 (3-51) IQR = 4	7,0 (3-71) IQR = 5	0,191 ^a
Descrição geometria: N (%)	365	200 (54,8%)	50 (40,7%)	150 (62,0%)	<0,001 ^a
Análises subgrupo: N (%)	365	50 (13,7)	21 (17,1%)	29 (12,0%)	0,181 ^a
Análises sensibilidade: N (%)	365	207 (56,7%)	64 (52,0%)	143 (59,1%)	0,198 ^a
Meta-regressões: N (%)	365	59 (16,2%)	23 (18,7%)	36 (14,9%)	0,348 ^a
Análises inconsistência: N (%)	365	169 (46,3%)	43 (35,0%)	126 (52,1%)	0,002 ^a
Ajuste do modelo: N (%)	365	119 (32,6%)	36 (29,3%)	83 (34,3%)	0,333 ^a
Análise convergência: N (%)	365	79 (21,6%)	16 (13,0%)	63 (26,0%)	0,004 ^a
Rankeograma: N (%)	365	216 (59,2%)	55 (44,7%)	161 (66,5%)	<0,001 ^a

^a Qui-quadrado

FONTE: o autor (2018)¹⁵⁴

Methodological Parameters	2003	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
PROSPERO register	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11	0.13	0.22	0.17	0.15
PRISMA recommendations	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.20	0.19	0.28	0.44	0.50
Cochrane recommendations	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.09	0.13	0.06	0.09	0.09
Drug selection criteria	0.00	0.00	0.50	0.34	0.25	0.50	0.43	0.54	0.57	0.68	0.68
Search terms	1.00	0.50	0.25	0.00	0.75	0.69	0.66	0.69	0.68	0.58	0.59
Search strategies	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.42	0.17	0.33	0.34	0.27	0.38
More than two databases	1.00	1.00	0.75	0.33	1.00	0.65	0.74	0.88	0.87	0.87	0.88
Manual searches	0.00	0.50	0.50	0.33	0.75	0.62	0.74	0.65	0.77	0.81	0.68
Grey literature searches	0.00	0.50	0.50	0.00	0.25	0.34	0.54	0.27	0.49	0.60	0.35
Jadad/Cochrane bias evaluation	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50	0.31	0.45	0.50	0.45	0.64	0.97
Supplemental material	0.00	0.50	0.25	0.33	0.50	0.58	0.49	0.54	0.67	0.61	0.54
Provides statistical analyses	0.00	0.50	0.75	0.33	0.75	0.77	0.80	0.81	0.86	0.92	0.94
Provides effect size measures	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.96	1.00	0.98	1.00	0.99	1.00
Provides statistical method	1.00	0.50	0.75	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Additional statistical analyses	0.00	1.00	0.50	0.33	0.75	0.58	0.60	0.60	0.55	0.62	0.71
Software employed	1.00	0.50	1.00	1.00	1.00	1.00	0.91	0.92	0.96	0.94	0.97
Provides inconsistency	0.00	0.50	0.00	0.33	0.25	0.15	0.40	0.44	0.48	0.54	0.53
Provides model fit	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00	0.31	0.34	0.31	0.34	0.34	0.35
Provides convergence	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.33	0.29	0.24	0.29
Provides results from NMA	0.00	1.00	0.75	1.00	0.75	0.88	0.94	0.85	0.91	0.94	0.97
Provides NMA plot	1.00	0.50	0.75	0.67	0.75	0.73	0.71	0.79	0.70	0.86	0.82
Provides NMA geometry	0.00	0.50	0.75	0.33	0.25	0.34	0.43	0.40	0.40	0.69	0.76
Provides rank order	0.00	0.00	0.50	0.67	0.50	0.42	0.37	0.50	0.65	0.64	0.79
COI (declared or none)	1.00	1.00	0.25	0.67	0.75	0.77	0.83	0.77	0.94	0.98	0.88
Financial support (declared or none)	1.00	1.00	0.50	1.00	1.00	0.85	0.91	0.81	0.91	0.88	0.76

FIGURA 2.4 – PORCENTAGEM DE NMA CUMPRINDO OS PARÂMETROS METODOLÓGICOS DO ESCORE AO LONGO DOS ANOS

Estudos estão agrupados por anos. Porcentagem de estudos reportando apropriadamente os parâmetros avaliados está apresentada nas células. Valores superiores a 50% estão em verde; valores inferiores estão em vermelho. COI: conflito de interesse

FONTE: o autor (2018) ¹⁵⁴

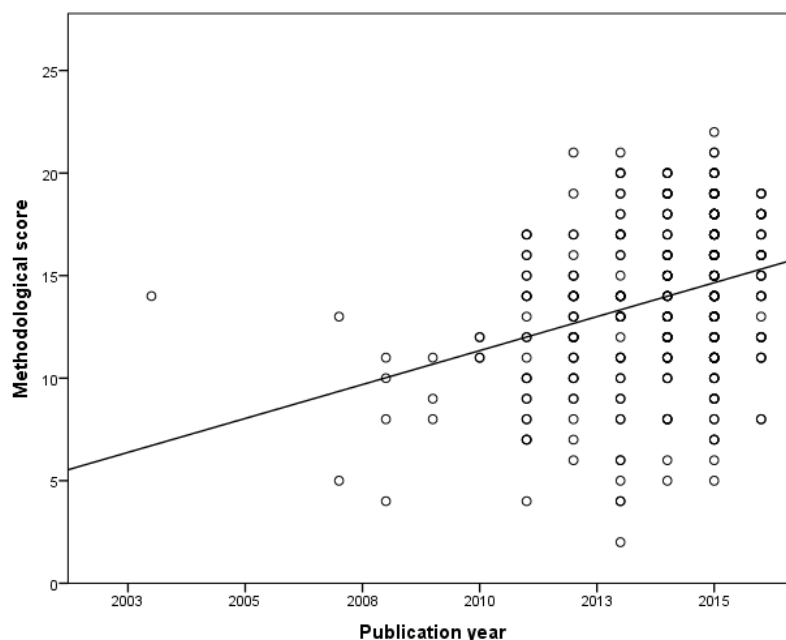


FIGURA 2.5 – CORRELAÇÃO ENTRE O ESCORE METODOLÓGICO E O ANO DE PUBLICAÇÃO DAS NMA

FONTE: o autor (2018) ¹⁵⁴

2.5 DISCUSSÃO

O mapeamento das NMA revelou um crescimento acelerado desse tipo de publicação como ferramenta para comparação de intervenções farmacológicas, principalmente após 2010. Um padrão de crescimento similar já foi reportado para publicações envolvendo meta-análises convencionais entre os anos de 1994 (n=386 artigos publicados por ano) e 2014 (n=8203 por ano) ^{140,141}.

O crescente interesse em NMA como ferramenta de síntese de informações é ainda mais notável quando se observa que mais de 50% dos estudos foram conduzidos depois de 2014 por autores de mais de 30 países e publicados em mais de 200 revistas científicas diferentes. Sabe-se que a produção científica, de um modo geral, segue um padrão de distribuição geográfica associado com o número de pesquisadores, acesso à tecnologia, incentivo e financiamento de um país, e colaborações internacionais ^{155,156}. Um estudo sobre a produção global de meta-análises convencionais (amostra de n=736 meta-análises), publicadas por 3178 autores de 51 países, revelou que países mais desenvolvidos como Estados Unidos da América, Reino Unido e Canadá são os maiores produtores ¹⁵⁷. De maneira similar, foi demonstrado que a produção de NMA é mais proeminente em países desenvolvidos, porém, países emergentes como China e Itália apresentaram importante contribuição para as publicações, o que pode, no futuro, alterar os padrões de produção nessa área ^{158,159}. Ademais, há uma tendência de outros países entrarem na produção de NMA, provavelmente porque essa ferramenta é uma alternativa válida, relativamente barata e rápida para embasar tomadas de decisão em saúde, política de preços e aprovação de novas tecnologias no mercado, especialmente quando da falta de comparações ou estudos *head-to-head* na literatura ^{122,146}.

O aumento na taxa de publicação de NMA também pode ter sido uma das causas na redução do Fator de Impacto de revistas científicas publicando esse tipo de estudo. A baixa inclinação da curva de correlação entre o Fator de Impacto e o escore metodológico das NMA sugere, praticamente, nenhuma associação. Aparentemente, quando as NMA foram lançadas como ferramenta inovadora para reunião de evidências, revistas com alto Fator de Impacto estavam mais interessadas em publicar informações sobre essa técnica. No

entanto, com a difusão acelerada das NMA, mais revistas – incluindo aquelas com menor Fator de Impacto – também entraram nessa produção.

A qualidade do reporte de aspectos metodológicos tanto nas revisões sistemáticas como na parte estatística das NMA parece ter significativamente melhorado nos últimos anos. Similar ao que ocorreu com estudos contendo apenas revisões sistemáticas ^{59,160}, mais NMA têm reportado a condução de buscas manuais e na literatura cinza. Também houve um crescimento no número de estudos com protocolo registrado no PROSPERO e seguindo recomendações PRISMA para sua condução. Entretanto, apesar de os guias da *Cochrane Collaboration* estarem disponíveis desde 1994, poucas NMA descreveram ter seguido alguma dessas recomendações. Ademais, apesar de os autores terem realizado buscas em ao menos duas bases de dados eletrônicas, como é o recomendado ^{9,56}, apenas um terço deles forneceu a estratégia de busca completa. Como esperado, PubMed/MEDLINE foi a base de dados mais frequentemente utilizada, provavelmente devido à sua cobertura ampliada nas áreas de biomedicina e ciências da saúde, e acesso livre (não-pago) ¹⁶¹. Por outro lado, *Web of Science* foi utilizada apenas por uma em cada dez NMA. O processo altamente restritivo para indexação de periódicos realizado na *Web of Science*, que é alegado como uma fortaleza para calcular o Fator de Impacto ¹⁶¹⁻¹⁶³, pode ser o principal motivo pelo qual essa base de dados não foi considerada útil em cerca de 90% das pesquisas para condução de NMA.

Provavelmente, uma das fraquezas mais importantes de muitas NMA é a falta de critérios padronizados de elegibilidade de moléculas para a rede ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. Mais de um terço dos estudos carecia de critérios objetivos para selecionar as intervenções a serem avaliadas. Ao contrário do que acontece em meta-análises convencionais, a seleção das moléculas é particularmente importante para as NMA, porque diferenças na inclusão ou omissão de intervenções da rede podem influenciar as estimativas e ranqueogramas, sendo os resultados finais nem sempre fidedignos do perfil comparativo entre tratamentos ¹⁶⁷. Deste modo, as razões para a seleção de medicamentos devem ser fornecidas de forma clara e explícita nos protocolos dos estudos, bem como na seção de métodos dos artigos que relatam as NMA, a fim de minimizar vieses e aumentar reprodutibilidade da pesquisa e confiabilidade nos resultados ⁷⁶.

Praticamente quase todas as NMA incluíram somente ensaios clínicos randomizados, com mais de 60% utilizando placebo como comparador comum. Como já mencionado, ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo são o padrão ouro para demonstrar a eficácia ou superioridade de um novo tratamento; entretanto, questões éticas sobre o uso do placebo como único comparador e possibilidade de superestimação do tamanho do efeito do comparador ativo estão sendo discutidas na literatura ^{149,168}. Estudos *head-to-head* têm sido cada vez mais utilizados, bem como estudos observacionais. Quando cuidadosamente projetado, este último pode fornecer informações críticas sobre tecnologias em saúde utilizadas no mundo real, sendo atualmente recomendados para pesquisa de efetividade comparativa, dadas as poucas diferenças entre estudos observacionais bem desenhados e ensaios clínicos randomizados ¹⁶⁹⁻¹⁷¹. No futuro, a inclusão de outros tipos de estudo nas NMA irá provavelmente aumentar ^{172,173}.

Embora o número de estudos primários nas NMA tenha permanecido semelhante ao longo dos anos, o número de pacientes incluídos diminuiu significativamente, provavelmente devido a questões éticas, dificuldades de obtenção de amostra e aos custos envolvidos na condução dos ensaios clínicos. Um estudo sobre meta-análises convencionais demonstrou que apenas 58,1% (n=451) relataram cálculos de tamanho de amostra *a priori* ¹⁷⁴. Normalmente, as NMA incluem mais estudos primários do que as meta-análises convencionais, devido às múltiplas comparações permitidas no modelo, porém os cálculos do tamanho da amostra ainda são necessários. Para NMA, o tamanho da amostra para uma comparação de um determinado par de tratamentos deve ser estimado com base no número de pacientes que seria necessário em uma meta-análise convencional, a fim de fornecer o mesmo grau e força de evidência em termos diretos e indiretos ¹⁷⁵.

A apresentação gráfica da rede (diagrama) e a descrição da sua geometria fornecem uma ideia visual sobre a quantidade de estudos, tamanho das amostras (quantidade de pacientes), tendências, evidências diretas e indiretas disponíveis ^{16,176}. No futuro, um padrão para o reporte dos gráficos de NMA e suas geometrias deve ser considerado como parâmetro obrigatório para publicação dos estudos, uma vez que permite melhor interpretação das evidências e reprodutibilidade. O uso de ranqueogramas para demonstrar a

probabilidade de uma intervenção ser a melhor escolha entre os tratamentos avaliados é uma ferramenta útil para profissionais de saúde e especialmente para gestores e formuladores de políticas em saúde. No entanto, os ranqueogramas isolados não são informações suficientemente robustas, sendo dependentes tanto da natureza dos dados inseridos na NMA quanto do método estatístico empregado ^{177,178}. A abordagem Bayesiana é a mais comumente usada, porque fornece uma maneira mais direta de fazer previsões. Este modelo combina os dados com uma probabilidade de uma distribuição *a priori* (que reflete a crença prévia sobre possíveis parâmetros) para obter uma probabilidade posterior dos parâmetros, o que melhora a abordagem frequentista ^{114,179}. No entanto, como demonstrado nos resultados do mapeamento, ainda há falta da descrição detalhada e adequada do método estatístico nas redes, o que é essencialmente importante, uma vez que as NMA apresentam desafios metodológicos mais complexos do que as meta-análises convencionais.

A força estatística das NMA depende de duas suposições básicas: consistência e transitividade. A concordância entre as estimativas diretas e indiretas de uma comparação garante a consistência, enquanto a distribuição equilibrada dos efeitos modificadores dos estudos incluídos na rede garante a transitividade ^{120,123}. No entanto, enquanto os parâmetros de heterogeneidade entre estudos e inconsistência estão sendo melhor abordados nas NMA nos últimos anos, meta-análises multivariadas (p. ex. análises estatísticas adicionais) e avaliação de dados atípicos (*outliers* da rede) ainda são pouco relatados (menos de 10% dos estudos), provavelmente porque poucas pesquisas nesse campo existem ^{180,181}. Para garantir que esses aspectos sejam devidamente cumpridos, as informações sobre as características do modelo devem sempre ser disponibilizadas no artigo principal, em material suplementar (p. ex. *online*) ou em plataformas de dados (p. ex. *Open Science Framework* – OSF).

O fornecimento de material suplementar *online* aumentou significativamente nas publicações nos últimos anos, especialmente porque esse material não adiciona custos para publicações e pode exibir detalhes adicionais importantes do estudo ^{182,183}. Este recurso deve incluir, idealmente, um conjunto mínimo de dados da revisão sistemática (p. ex. estratégias de busca completas para pelo menos uma base de dados, características dos estudos incluídos, qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos) e, quando

possível, o conjunto completo de dados brutos da NMA (p. ex. estimativas de efeito dos estudos primários para pelo menos o resultado principal, *software* e algoritmos utilizados, detalhes do modelo ou parâmetros estatísticos avaliados) para permitir reprodutibilidade.

Muitos parâmetros estatísticos foram adequadamente relatados desde as primeiras publicações contendo NMA. Todavia, aspectos-chave, como fatores de inconsistência, ajustes do modelo, abordagem estatística, detecção de *outliers*, avaliação da convergência, ainda são modestamente informados. Nesse contexto, diretrizes e declarações de reporte metodológico de meta-análises, como a extensão PRISMA-NMA publicada em 2015, fornecem aos pesquisadores padrões mínimos para condução dos estudos, o que tende a aumentar a qualidade da evidência e a reprodutibilidade das NMA ^{128,184}. Editores e revisores devem assegurar que os autores sigam cuidadosamente essas recomendações, sendo que avaliações periódicas podem ainda auxiliar a identificar pontos fracos nos relatos das NMA e contribuir com maiores esclarecimentos nas diretrizes.

O presente estudo tem algumas limitações. Foram incluídas somente NMA de intervenções farmacológicas, porém redes de outras intervenções também estão disponíveis na literatura, não sendo possível garantir que os resultados aqui apresentados sejam extensivos a outras NMA. Embora a ferramenta de pontuação de qualidade (escore metodológico) tenha sido criada com propósito exploratório e com base nos itens de validade interna e de qualidade de reporte idealmente necessários para uma NMA – de acordo com recomendações internacionais – incluir ou omitir itens na pontuação pode conduzir a diferentes resultados. Novos estudos sobre ferramentas de avaliação da qualidade metodológica para NMA devem ser realizados.

2.6 CONCLUSÃO

O mapeamento das características de NMA publicadas sobre intervenções farmacológicas enfatiza o potencial desta ferramenta como um método que pode ser considerado padrão-ouro para a síntese de evidências em

saúde em todo mundo. A publicação de NMA está crescendo rapidamente devido a sua versatilidade (resultados obtidos de maneira rápida e relativamente barata) e robustez para fornecer informações para tomadas de decisão sobre eficácia e segurança de medicamentos. Nos últimos dez anos, mais de 350 NMA foram conduzidas em todo o mundo, com destaque para o aumento das publicações em países em desenvolvimento. Entretanto, a condução e reporte desse tipo de estudo ainda precisam ser aperfeiçoados, uma vez que a qualidade metodológica de muitas publicações é insatisfatória. Alguns parâmetros como falta de critérios objetivos para elegibilidade das intervenções na rede, descrição superficial dos processos de revisão sistemática, ausência de detalhes das análises estatísticas foram identificadas como fatores limitantes à credibilidade e reprodutibilidade das NMA.

CAPÍTULO 3 – QUALIDADE METODOLÓGICA E DE REPORTE

Publicado em: Tonin FS, Borba HH, Leonart LP, Mendes AM, Steimbach LM, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: implications from a systematic review. Int J Epidemiol. 2018.

3 CONDUÇÃO E REPORTE DAS META-ANÁLISES EM REDE

3.1 INTRODUÇÃO

As meta-análises em rede de qualquer tipo (aqui referidas de maneira generalizada como “NMA”) têm ganhado espaço como método de síntese de evidências nos últimos anos em todo o mundo, como demonstrado no Capítulo 2, com mais de 350 NMA disponíveis sobre intervenções farmacológicas (medicamentos) ^{145,154,185,186,187}.

No entanto, apesar de os princípios estatísticos das NMA estarem sendo bem documentados e novos modelos e *softwares* de análise estarem em desenvolvimento, a literatura ainda demonstra falhas metodológicas na condução dos estudos, dificuldades para sua reprodutibilidade e moderada confiabilidade nos resultados. Foi previamente demonstrado que mais de um terço das revisões sistemáticas e meta-análises convencionais apresenta resultados conflitantes ou que levam a conclusões errôneas, sendo parte deste problema devido à falta de padronização no desenho, condução e reporte dos estudos ⁴. Isso pode levar a recomendações ou tomadas de decisão enviesadas, o que reforça a necessidade de um rigor metodológico para condução do estudo e reporte transparente dos dados, principalmente para as NMA, que configuram um método estatístico mais complexo ^{147,188}. Transparência refere-se não apenas a fornecer informações suficientes sobre o estudo que permitam sua replicabilidade, mas também informações em formato acessível para os utilizadores finais (p. ex. profissionais da saúde, tomadores de decisão), que permitam que as evidências sejam utilizadas na prática ^{143,144}.

A *EQUATOR Network*, uma iniciativa internacional que busca melhorar a confiabilidade das pesquisas em saúde, promovendo o reporte transparente e preciso dos resultados e incentivando o uso de recomendações para condução dos estudos, disponibiliza uma biblioteca com as principais diretrizes de reporte para diferentes tipos de estudo ⁶¹. A declaração CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), atualizada em 2010, foi desenvolvida para padronizar o reporte de ensaios clínicos randomizados, sendo já amplamente conhecida na área de saúde. Para publicação do estudo, as revistas científicas

exigem o preenchimento do protocolo e *checklist* CONSORT (itens obrigatórios)¹⁸⁹. Já para estudos do tipo observacional, a diretriz recomendada é a STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*), porém, seu uso ainda é pouco corriqueiro e nem sempre requerido por editores de revistas científicas¹⁹⁰.

Algumas recomendações estão também disponíveis para orientar a condução e reporte de revisões sistemáticas e meta-análises, como é o caso da declaração PRISMA, que contém um conjunto mínimo de itens que os autores desse tipo de estudo devem cumprir e relatar^{55,56}. Em 2015, foi publicada uma extensão do PRISMA direcionada para NMA de intervenções em saúde (PRISMA-NMA), contendo novos itens ou itens reformulados consoante com as peculiaridades desse tipo de estudo^{128,129}. Entretanto, com relação à avaliação da qualidade metodológica de estudos secundários, poucas ferramentas, como AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) e R-AMSTAR^{58,75}, estão disponíveis na literatura, sendo que nenhuma delas foi especificamente desenvolvida ou adaptada para NMA.

Ainda que os resultados do mapeamento de NMA e escore metodológico qualitativo apresentados no Capítulo 2 sugiram tendência na melhora do reporte das NMA nos últimos anos, uma análise mais aprofundada se faz necessária. Ademais, estudos demonstram a presença de falhas graves em componentes essenciais do processo de revisão sistemática (p. ex. pesquisa na literatura, falta de avaliação do risco de viés dos estudos primários), análises estatísticas e apresentação de resultados das NMA^{145,187}. Uma revisão de NMA publicadas até 2015, conduzida por Zarin et al., (2017)¹⁸⁶, demonstrou que apenas um quarto dos estudos é de alta qualidade metodológica, com base na ferramenta AMSTAR.

A literatura ainda carece de estudos que avaliem a qualidade metodológica das NMA com ferramentas mais atualizadas (como a versão revisada do AMSTAR), e a qualidade de reporte a partir do cumprimento dos itens das declarações PRISMA ou PRISMA-NMA. Além disso, investigações adicionais neste campo são fundamentais para o desenvolvimento de melhores formatos de apresentação desta técnica para leitores, autores, revisores de periódicos e editores.

3.2 OBJETIVOS

Avaliar a qualidade metodológica e conformidade da condução e reporte das NMA publicadas sobre intervenções farmacológicas (medicamentos) com recomendações internacionais:

- Atualizar a revisão sistemática previamente conduzida (Capítulo 2) sobre NMA de intervenções farmacológicas (medicamentos);
- Analisar a qualidade das NMA publicadas utilizando a ferramenta R-AMSTAR;
- Avaliar o cumprimento dos itens das declarações PRISMA e PRISMA-NMA;
- Identificar tendências na qualidade metodológica e de reporte das NMA ao longo do tempo e possíveis associações com Fator de Impacto das revistas científicas em que foram publicadas e países de afiliação dos autores.

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Delineamento da pesquisa

Em continuidade ao estudo conduzido no Capítulo 2, a revisão sistemática de NMA de intervenções farmacológicas foi atualizada para posterior avaliação da qualidade metodológica e de reporte dos estudos, em uma pesquisa teórico-analítica.

3.3.2 Busca e critérios de elegibilidade

A revisão sistemática conduzida no Capítulo 2 foi atualizada seguindo os passos recomendados pela declaração PRISMA e *Cochrane Collaboration*^{9,56}. As buscas sistemáticas foram repetidas nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scopus em 25 de abril de 2017, sendo também feitas buscas manuais e na literatura cinza. Foram considerados para análise artigos de NMA de

intervenções farmacológicas publicados *online* até 31 de dezembro de 2016 (ano completo). Os demais critérios de elegibilidade dos estudos e etapas de condução da revisão sistemática seguiram o exposto na seção 2.3 MÉTODOS do Capítulo 2.

3.3.3 Extração de dados e avaliação da qualidade e reporte

Foram utilizados formulários padronizados para coleta de dados das características das NMA: (i) dados gerais (autores, países de afiliação, colaboração internacional para publicação); (ii) datas de submissão, aceitação e publicação dos artigos; (iii) Fator de Impacto da revista científica (*Journal Citation Reports*, JCR – 2015) em que o artigo foi publicado; (iv) declaração dos autores sobre o seguimento de alguma recomendação para condução do estudo (p. ex. PRISMA).

O instrumento R-AMSTAR foi aplicado a todas as NMA para avaliação da qualidade metodológica. Esta ferramenta avalia a qualidade metodológica de revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) a partir de 11 domínios, sendo aplicadas as respostas "sim", "não" ou "n/a" (não aplicável) a cada um dos domínios em uma escala de quatro pontos. Os valores gerados pela ferramenta são agregados em uma pontuação geral (escore final) que permite classificar a qualidade global do estudo e analisar em profundidade a qualidade de cada domínio^{58,75}. A pontuação final máxima possível é 44 pontos; domínios "n/a" não são usados no cálculo.

Os *checklists* das declarações PRISMA e PRISMA-NMA (disponíveis em [<http://www.prisma-statement.org/>]) que são, respectivamente, ferramentas de 27 e 32 itens para identificar informações relevantes que devem ser relatadas pelos autores de revisão sistemática com meta-análises^{55,56,128,129}, também foram aplicados a todas as NMA incluídas. Para normalizar os escores entre os dois *checklists*, foi criado um terceiro escore (PRISMA-SCORE normalizado) para as análises estatísticas considerando a data de publicação *online* dos estudos (antes ou depois da publicação das declarações PRISMA e PRISMA-NMA). Para artigos publicados depois de junho de 2015, PRISMA-NMA foi

considerado como o *checklist* padrão; para artigos publicados entre julho de 2009 até junho de 2015, o *checklist* PRISMA foi utilizado. A pontuação desse escore normalizado é apresentada como o cumprimento dos itens do PRISMA ou PRISMA-NMA, variando de 0 a 1 (100%).

3.3.4 Análises estatísticas

Todas as análises foram conduzidas no *software* IBM SPSS Statistics v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) e valores de p inferiores a 5% foram considerados estatisticamente significativos. Análises descritivas foram realizadas com todas as variáveis (R-AMSTAR, PRISMA, PRISMA-NMA e PRISMA-SCORE). A normalidade das variáveis foi avaliada com testes de Shapiro-Wilk e reavaliada através de gráficos Q-Q, que revelaram que todas as variáveis apresentavam distribuição não-normal.

Com a finalidade de descrever a proporção de NMA publicadas ao longo dos anos, os estudos foram estratificados por ano de acordo com a data de publicação das declarações PRISMA em dois pontos: 21 de julho de 2009 (primeira publicação da recomendação PRISMA) e 2 de junho de 2015 (publicação do PRISMA-NMA).

As relações entre as declarações PRISMA, R-AMSTAR e o escore normalizado (PRISMA-SCORE) com as variáveis: (i) ano de publicação dos estudos; (ii) data de aceite do artigo para publicação; (iii) data de publicação *online* do artigo; (iv) Fator de Impacto (2015) da revista, foram avaliadas utilizando o teste de Spearman para correlações não paramétricas. Variáveis contínuas com distribuição não-normal foram reportadas como mediana com IQR. O teste de Mann-Whitney (MW) foi utilizado para comparações entre períodos e entre grupos de variáveis (p. ex. países mais produtivos em NMA). Variáveis categóricas foram reportadas como frequências relativas e absolutas. A fim de medir a influência de diferentes variáveis (p. ex. ano de publicação do estudo, Fator de Impacto da revista, país de publicação) no escore normalizado PRISMA-SCORE, uma regressão múltipla foi realizada.

3.4 RESULTADOS

Após a atualização da revisão sistemática, 690 artigos foram avaliados na íntegra, com um total de 477 NMA incluídos para as análises. O fluxograma atualizado do processo de revisão sistemática está apresentado na FIGURA 3.1.

Os dados brutos das NMA estão disponíveis na plataforma OSF - [DOI: 10.17605/OSF.IO/GVQXT](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/GVQXT).

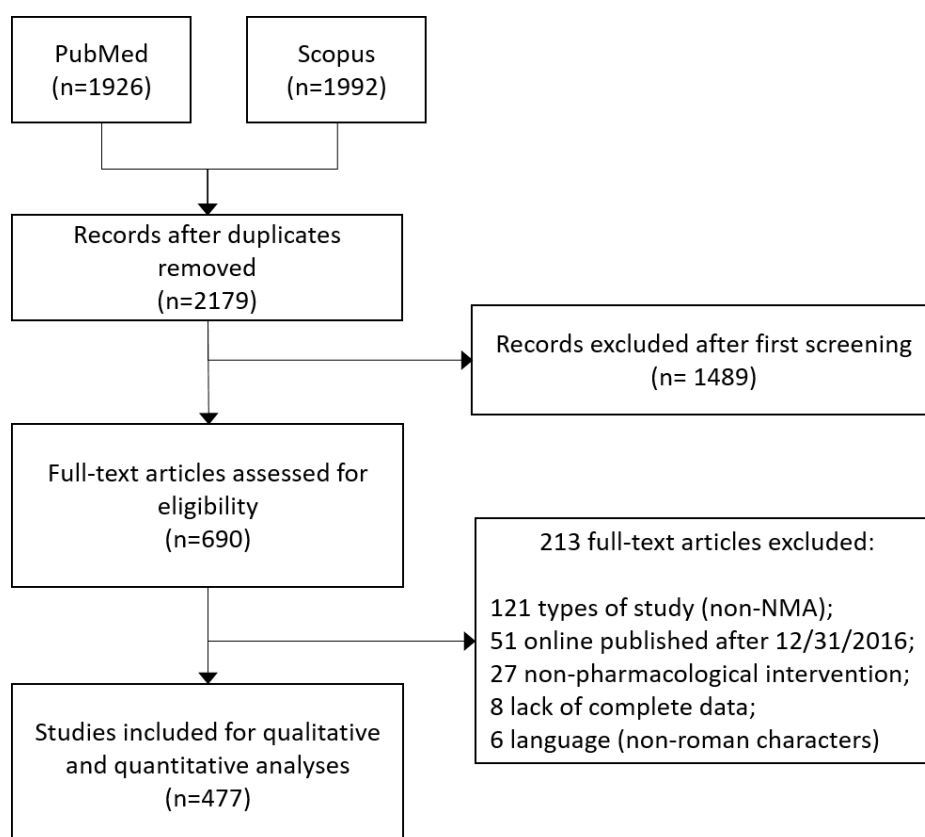


FIGURA 3.1 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA ATUALIZADA
FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

A TABELA 3.1 apresenta as características gerais das 477 NMA, as quais foram publicadas em mais de 250 revistas científicas, com uma mediana de Fator de Impacto de 5.3 (IQR 3,7- 6,8; mínimo 0,0 - máximo 44,0). Os estudos foram publicados entre 1 de janeiro de 2003 e 31 de dezembro de 2016 com mais da metade deles (57,9%) publicados entre 2015 e 2016. A mediana do tempo entre a última busca sistemática realizada pelos autores à submissão do manuscrito foi de 6 meses (IQR 2,9 - 13,0), enquanto o tempo médio entre as buscas e a publicação *online* do artigo foi de 11,8 meses (IQR 6,8 - 19,0). A

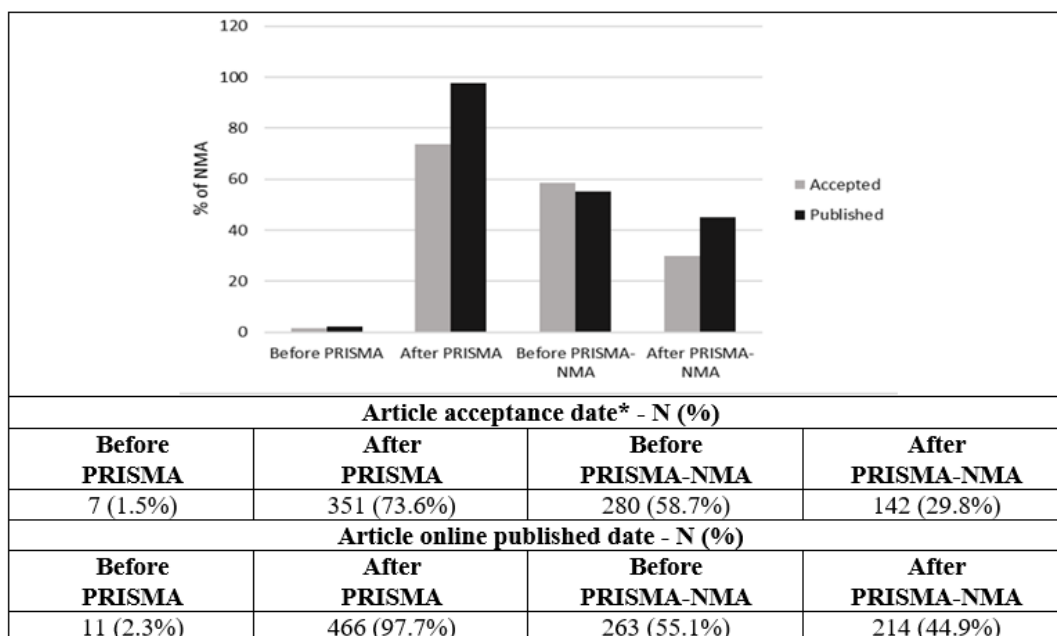
proporção de artigos aceitos para publicação e publicados depois da primeira declaração PRISMA foi de 73,6% e 97,7%, respectivamente. Praticamente metade dos artigos (44,9%) foi publicada depois da disponibilização da extensão PRISMA-NMA (FIGURA 3.2). A maior parte das NMA foi realizada por 5-8 autores (55,1%), sendo que menos de 30% delas foram publicadas em colaboração internacional, ou seja, entre pesquisadores de diferentes países. Os estudos foram designados, principalmente, como sendo '*network meta-analysis*' (42,8%) ou '*systematic review and network meta-analysis*' (30,6%). Apenas 13 artigos falharam em reportar essa informação em seus títulos. As NMA avaliaram diferentes intervenções farmacológicas aplicadas a diversas condições clínicas, sendo as desordens cardiovasculares (n=141), seguidas pelas oncológicas e autoimunes (n=66 e n=62, respectivamente), as mais reportadas.

TABELA 3.1 – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DAS NMA

Características	Número NMA (%)	Características	Número NMA (%)
Ano de publicação		Número de autores	
2017-2015	276 (57,9%)	1-4	108 (22,6%)
2014-2013	121 (25,4%)	5-8	263 (55,1%)
2012-2011	64 (13,4%)	9-12	80 (16,8%)
2010-2009	8 (1,6%)	13-16	14 (2,9%)
<2008	8 (1,6%)	>17	12 (2,5%)
Top 10 países^(±)		Top 10 revistas	
Estados Unidos	148 (31,0%)	PLoS ONE	29 (6,2%)
China	105 (22,0%)	Curr Med Res Opin	15 (3,1%)
Reino Unido	101 (21,2%)	Medicine (Baltimore)	11 (2,3%)
Canadá	64 (13,4%)	Oncotarget	11 (2,3%)
Itália	42 (8,8%)	Clin Ther	10 (2,1%)
Alemanha	32 (6,7%)	BMJ	9 (1,9%)
Holanda	27 (5,7%)	Cochrane Dat Syst Rev	9 (1,9%)
Suíça	18 (3,8%)	BMJ Open	8 (1,7%)
França	16 (3,4%)	Int J Cardiol	8 (1,7%)
Austrália	15 (3,1%)	Lancet	8 (1,7%)
Conteúdo do título da NMA		Condição clínica avaliada	
<i>Bayesian meta-analysis</i>	5 (1,0%)	Cardiovascular	141 (29,6%)
<i>Bayesian network meta-analysis</i>	29 (6,1%)	Oncológico	66 (13,8%)
<i>Indirect comparison or meta-analysis</i>	18 (3,8%)	Autoimune	62 (13,0%)
<i>Meta-analysis</i>	11 (2,3%)	Saúde mental	52 (10,9%)
<i>Mixed treatment comparison or meta-analysis</i>	14 (2,9%)	Infecção	46 (9,5%)
<i>Multiple treatment comparison or meta-analysis</i>	20 (4,2%)	Respiratório	31 (6,5%)
<i>Network meta-analysis</i>	204 (42,8%)	Musculoesquelético	24 (5,3%)
<i>Systematic review</i>	4 (0,8%)	Gastrointestinal	12 (2,5%)

Características	Número NMA (%)	Características	Número NMA (%)
<i>Systematic review and meta-analysis</i>	13 (2,7%)	Dor	15 (3,1%)
<i>Systematic review and network meta-analysis</i>	146 (30,6%)	Dermatológico	6 (1,2%)
Não reportado	13 (2,7%)	Hepático/biliar	5 (1,1%)
Colaboração internacional		Segue recomendação	
Yes	142 (29,8%)	Declaração PRISMA	172 (36,1%)
No	335 (70,2%)	Guias <i>Cochrane Collaboration</i>	59 (12,4%)
		Outros	32 (6,7%)

± Porcentagem de cada país contribuído com publicação de NMA. Soma de valores pode ser superior a 100%; um único país pode ter colaborado com outros países para publicação.



*Alguns artigos não reportam a data de aceite (informação ausente)

Data de publicação *online* do PRISMA: 21/07/2009

Data de publicação *online* do PRISMA-NMA: 02/06/2015

FIGURA 3.2 – PROPOÇÃO DE NMA PUBLICADAS DE ACORDO COM AS DATAS DE PUBLICAÇÃO DAS DECLARAÇÕES PRISMA E PRISMA-NMA
FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹.

Apesar de os Estados Unidos da América e China terem publicado mais como países únicos (31% e 22% das publicações, respectivamente), a Europa é o continente mais produtivo (44% das NMA), seguida pela América do Norte (31%) e Ásia (21%) (ver FIGURAS 3.3 e 3.4).

Somente 172 NMA (36,1%) descreveram ter seguido ou cumprido alguma recomendação PRISMA para condução e reporte da revisão sistemática e meta-análises. Outras recomendações, incluindo guias da *Cochrane Collaboration*, foram referidos por menos de 20% das NMA (TABELA 3.1).

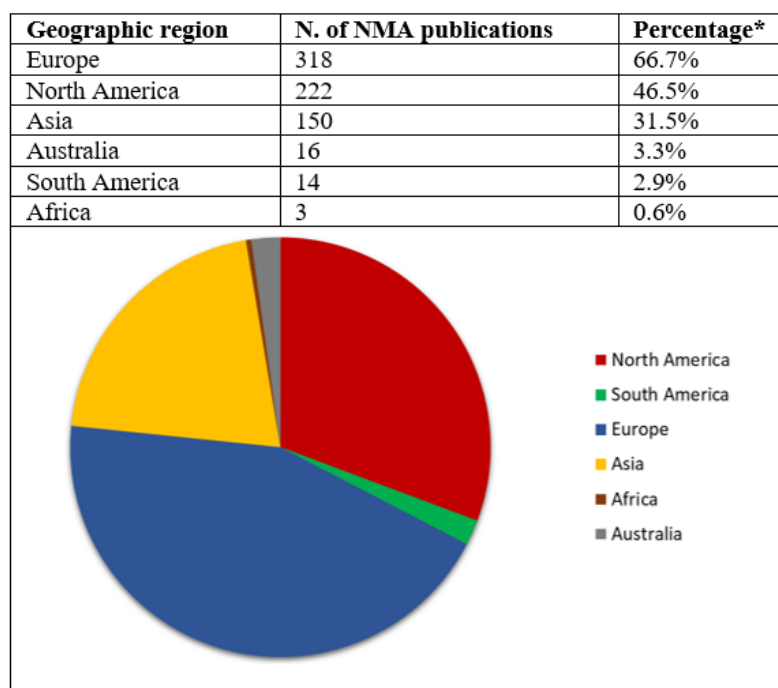


FIGURA 3.3 – PADRÃO DE PUBLICAÇÃO DE NMA POR REGIÃO GEOGRÁFICA

*Soma das porcentagens pode ser superior a 100% devido a colaborações internacionais (autores do mesmo artigo, porém de diferentes países)

FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

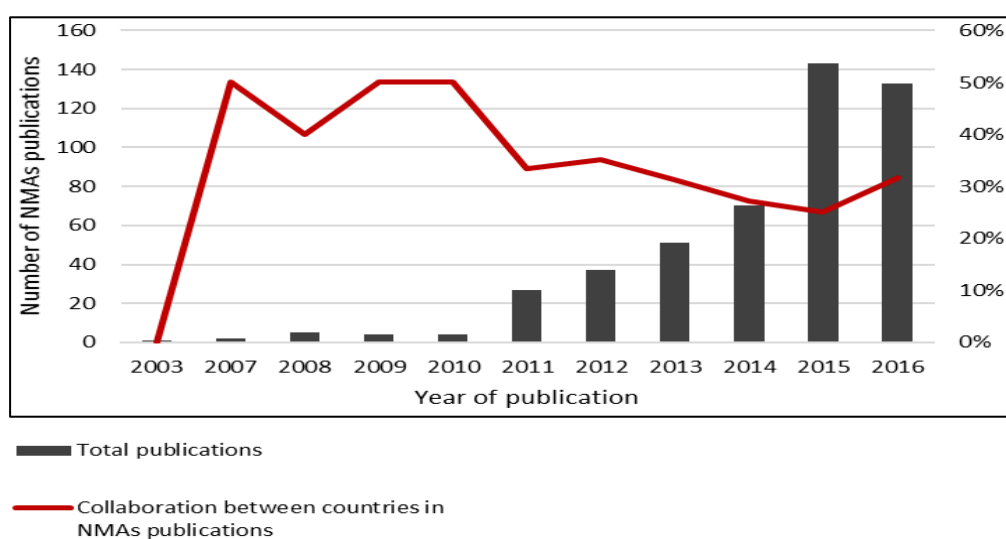


FIGURA 3.4 – COLABORAÇÃO INTERNACIONAL PARA PUBLICAÇÃO DE NMA (POR ANO)

FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

A mediana da pontuação obtida com a ferramenta R-AMSTAR foi de 28,0 (IQR 25,0 – 31,0), o que representa 63,3% (IQR 54, 4 – 68,2) do escore máximo possível de 44,0 pontos. A análise quantitativa de PRISMA e PRISMA-NMA revelou escores de 21,0 (IQR 19,0 – 23,0) e 23,0 (IQR 19,5 – 26,0), respectivamente. Esses valores correspondem a 80,8% (IQR 70,4 – 85,2) e 70,9% (IQR 61,3 – 81,3) de cumprimento dos itens dos *checklists*, respectivamente. O escore normalizado (PRISMA-SCORE) considerando ambos os PRISMA, apresentou mediana de 0,77 (IQR 0,66 – 0,85). As distribuições dessas pontuações pelo número de NMA publicadas estão demonstradas na FIGURA 3.5.

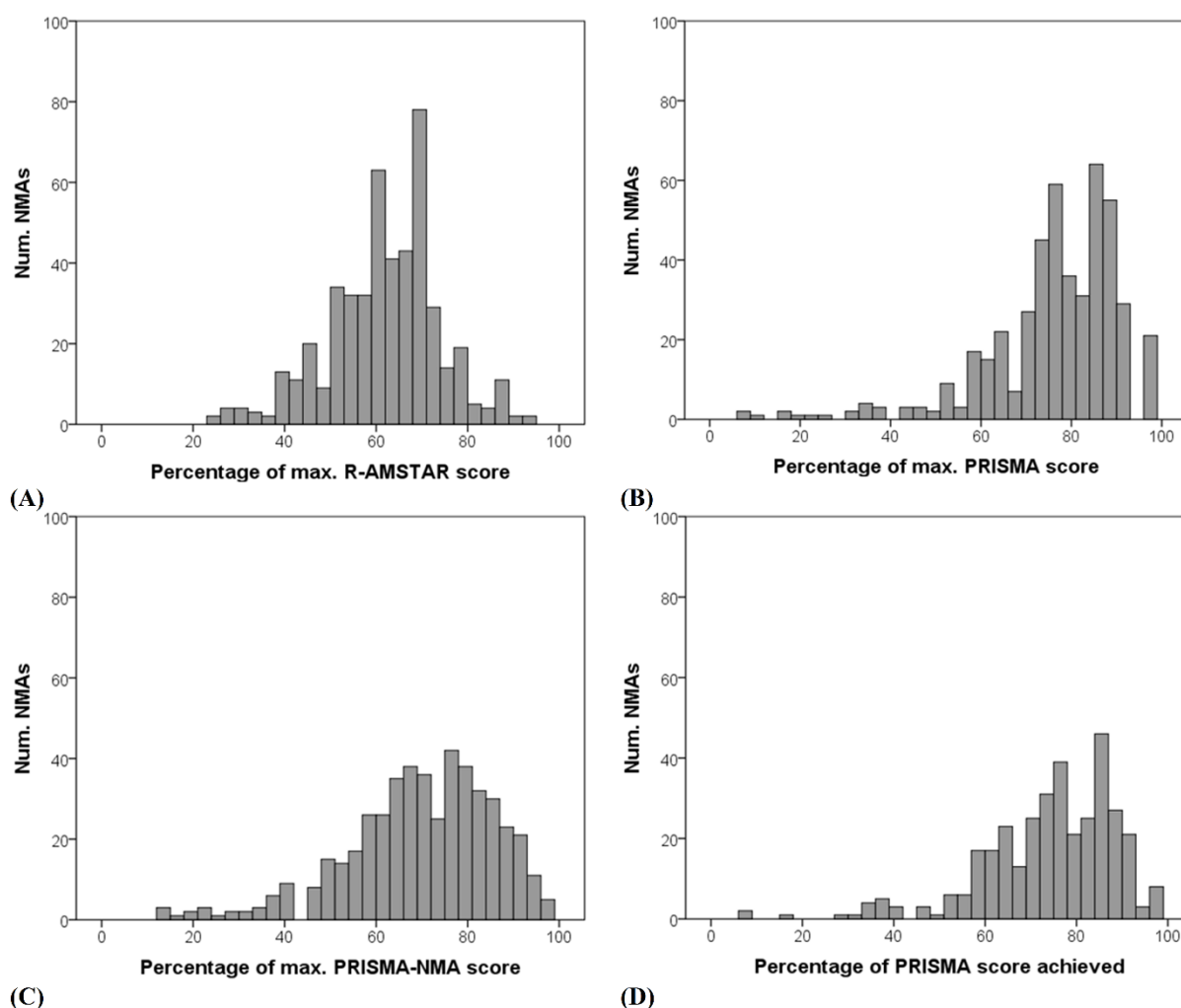


FIGURA 3.5 – DISTRIBUIÇÃO DOS ESCORES DAS NMA PELAS FERRAMENTAS: (A) R-AMSTAR; (B) PRISMA; (C) PRISMA-NMA; (D) PRISMA-SCORE
Resultados estão apresentados como a porcentagem máxima alcançada em cada ferramenta
FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

A publicação da declaração PRISMA (2009) produziu uma súbita e significativa diferença na qualidade de reporte dos estudos. As 11 NMA publicadas antes de 2009 apresentaram uma mediana de pontuação alcançada de 59,3% (IQR 42,3 – 70,4), enquanto as 466 NMA publicadas depois do PRISMA alcançaram 80,8% (IQR 73,1 – 88,5) ($p < 0,001$). No entanto, a partir de 2010 até o presente, há apenas uma leve tendência de evolução na pontuação (ligeira inclinação da curva com Spearman's ρ 0,191; $P < 0,001$). Por outro lado, após a publicação do PRISMA-NMA (2015) não foram encontradas tendências significativas de alteração na qualidade de reporte das NMA ($p = 0,925$). Ver FIGURA 3.6.

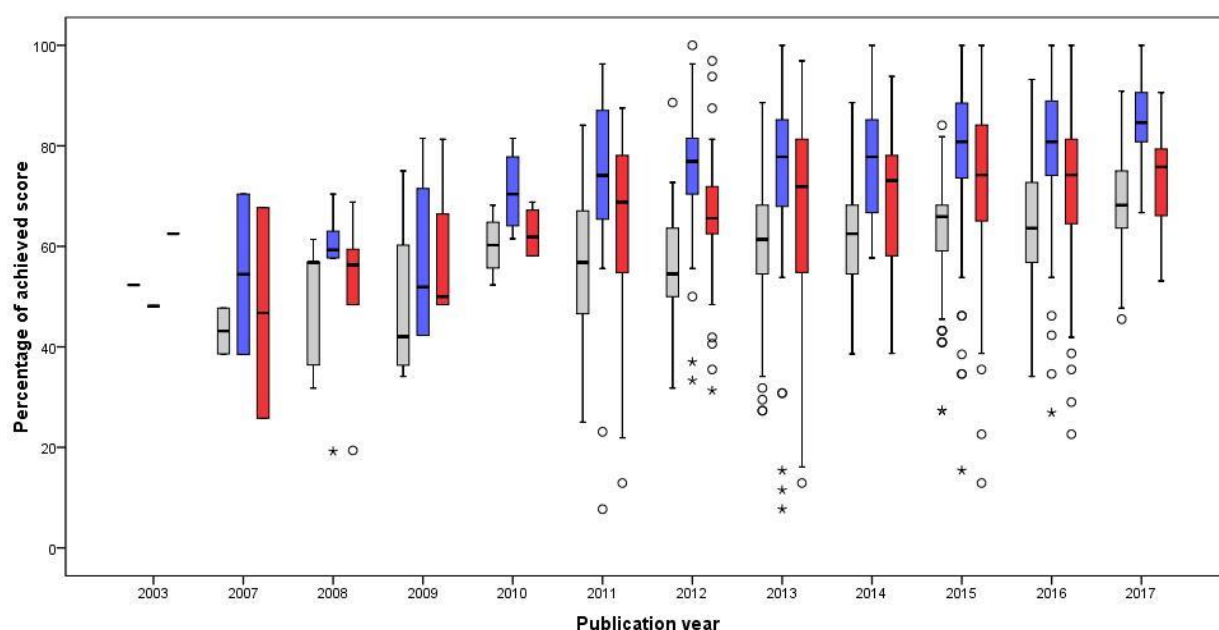


FIGURA 3.6 – BOXPLOT AGRUPADO DA PORCENTAGEM DOS ESCORES OBTIDO PELAS NMA AO LONGO DOS ANOS

R-AMSTAR (cinza); PRISMA (azul); PRISMA-NMA (vermelho). Círculos representam *outliers*. Asteriscos representam *outliers* extremos.

FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

A avaliação completa do R-AMSTAR para todos os domínios e componentes individuais está disposta na FIGURA 3.7. De maneira geral, os domínios de avaliação e documentação da qualidade científica (*'scientific quality assessment and documentation'* - item 7), uso da qualidade científica nas

conclusões (*'scientific quality used in conclusions'* - item 8), e avaliação de viés de publicação (*'assessment of publication bias'* - item 10) apresentaram as pontuações mais baixas (escore 0-1 dentro de 4-5 pontos) em 59,3%, 77,8% e 64,6% dos estudos, respectivamente. Para além desses domínios, problemas foram notados individualmente no item 1C, de fornecimento de protocolo do estudo, com apenas 15,9% dos estudos cumprindo esse ponto. Aproximadamente metade dos artigos disponibilizaram as estratégias de busca ou termos MeSH utilizados na busca (item 3C) e mencionaram a condução de pesquisa na literatura cinza (item 3D). Somente 0,4% e 17,8% dos estudos efetuaram tradução de registros estrangeiros (item 4C) ou não restringiram a pesquisa a algum idioma (item 4D) durante a revisão sistemática, respectivamente. Tabelas ou listas dos registros excluídos foram fornecidas por apenas 6,3% das NMA (item 5B). Declaração de um consenso clínico impulsionando pela revisão ou confirmação de decisões na prática clínica foram descritas em 11,3% dos estudos (item 8D), enquanto uma declaração de conflito de interesse ou suporte financeiro nos estudos primários foi destacada por 7,1% das revisões (item 11C). Os itens de fornecimento de características dos estudos incluídos (*'provide characteristics of the included studies'* - item 6) e métodos utilizados para combinar as evidências (*'methods to combine findings'* - item 9) foram adequadamente reportados, sendo domínios com alta qualidade (escores 4–5) em 76,5% e 65,2% das NMA, respectivamente.

Itens individuais		Escore – N. NMAs (%)			
Itens	N. NMAs (%)	Escore 0-1	Escore 2	Escore 3	Escore 4-5
Domínio 1		122 (25,6%)	280 (58,7%)	75 (15,7%)	-
1A	371 (77,8%)				
1B	449 (94,1%)				
1C	76 (15,9%)				
Domínio 2		184 (38,6%)	48 (10,1%)	245 (51,4%)	-
2 ^a	419 (87,8%)				
2B	281 (59,8%)				
2C	261 (54,7%)				
Domínio 3		35 (7,3%)	57 (11,9%)	126 (26,4%)	259 (54,3%)
3 ^a	434 (91,0%)				
3B	430 (90,1%)				
3C	268 (56,2%)				
3D	235 (49,3%)				
3E	327 (68,2%)				
Domínio 4		213 (44,7%)	164 (34,4%)	84 (17,6%)	16 (3,4%)
4 ^a	167 (35,0%)				
4B	194 (40,7%)				
4C	2 (0,4%)				
4D	85 (17,8%)				
Domínio 5		109 (22,9%)	140 (29,4%)	198 (41,5%)	30 (6,3%)
5 ^a	458 (96,0%)				
5B	30 (6,3%)				
5C	313 (65,6%)				
5D	280 (58,7%)				
Domínio 6		23 (4,8%)	23 (4,8%)	66 (13,8%)	365 (76,5%)
6 ^a	455 (95,4%)				
6B	415 (87,0%)				
6C	388 (81,3%)				
Domínio 7		283 (59,3%)	126 (26,4%)	30 (6,3%)	38 (8,0%)
7 ^a	311 (65,2%)				
7B	147 (30,8%)				
7C	90 (18,9%)				
7D	67 (14,0%)				
Domínio 8		371 (77,8%)	72 (15,1%)	17 (3,6%)	17 (3,6%)
8 ^a	232 (48,6%)				
8B	81 (17,0%)				
8C	54 (11,3%)				
8D	25 (5,2%)				
Domínio 9		40 (8,4%)	67 (14,0%)	59 (12,4%)	311 (65,2%)
9 ^a	466 (97,7%)				
9B	380 (79,7%)				
9C	347 (72,7%)				
9D	368 (77,1%)				
9E	319 (66,9%)				
Domínio 10		308 (64,6%)	71 (14,9%)	55 (11,5%)	43 (9,0%)
10 ^a	129 (27,0%)				
10B	100 (21,0%)				
10C	85 (17,8%)				
Domínio 11		52 (10,9%)	201 (42,1%)	203 (42,6%)	21 (4,4%)
11 ^a	391 (82,0%)				
11B	261 (54,7%)				
11C	34 (7,1%)				
Domínios R-AMSTAR Domínio 1 – Foi fornecido um desenho ou protocolo <i>a priori</i> ? Domínio 2 – A seleção de estudos e extração de dados foi realizada em duplicata?					

Domínio 3 – A busca da literatura foi abrangente?
 Domínio 4 – O tipo de publicação (p. ex. Literatura cinza) foi utilizado como critério de inclusão?
 Domínio 5 – Foram fornecidas listas dos estudos (incluídos e excluídos)?
 Domínio 6 – Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?
 Domínio 7 – A qualidade dos estudos foi avaliada e documentada?
 Domínio 8 – A qualidade dos estudos foi apropriadamente utilizada para formular conclusões?
 Domínio 9 – Os métodos utilizados para sintetizar as evidências foram apropriados?
 Domínio 10 – A probabilidade de risco de viés de publicação foi avaliada?
 Domínio 11 – Foi incluída declaração de conflito de interesse?

Para ferramenta complete ver:

<http://www.perosh.eu/wp-content/uploads/2015/12/R-AMSTAR-Checklist-OSH-Evidence.pdf>

Referência complete: Kung, Chiappelli et al. 2010

Kung, J., F. Chiappelli, O. O. Cajulis, R. Avezova, G. Kossan, L. Chew and C. A. Maida (2010). "From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance." *Open Dent J* 4: 84-91.

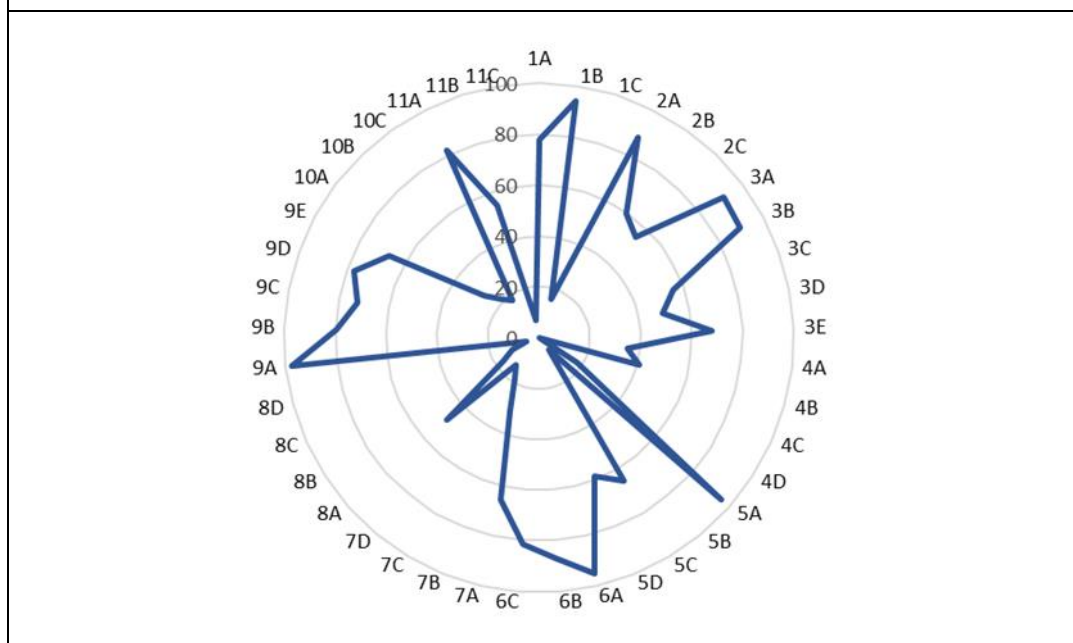


FIGURA 3.7 – RESULTADOS COMPLETOS PARA R-AMSTAR E GRÁFICO EM ESTRELA COM A PROPORÇÃO DE NMA (PORCENTAGEM) CUMPRINDO OS ITENS DA FERRAMENTA

FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

A TABELA 3.2 demonstra as diferenças nos *checklists* PRISMA e PRISMA-NMA e fornece as proporções de NMA adequadamente cumprindo cada um dos itens. Ao todo, 16 itens são idênticos entre essas declarações, 11 itens foram modificados na ferramenta PRISMA-NMA para incorporar os requisitos mínimos sobre redes de comparação, e cinco itens foram adicionados (novos) no PRISMA-NMA. As taxas de resposta positivas dos estudos foram, em geral, similares para ambos os *checklists*, inclusive para os itens modificados. O

número de estudos reportando o item ‘razão para a pesquisa’ (*‘rationale of the study’*) diminuiu de n=451 (94,5%), considerando a primeira versão do PRISMA, para n=379 (79,5%), considerando PRISMA-NMA, sendo que o mesmo ocorreu com o item ‘fornece resultados individuais dos estudos’ (*‘provide results for individual studies’*), que reduziu de 65,4% para 54,1%, respectivamente. Os itens reportados com menor frequência em ambas as ferramentas incluíram: presença de protocolo/número de registro (menos de 20% das NMA), apresentação da estratégia de busca completa (menos de 35%), descrição de métodos e resultados para avaliação do risco de viés entre estudos primários (em torno de 20%), detalhamento dos métodos e resultados para análises adicionais (em torno de metade dos estudos). Considerando apenas o *checklist* PRISMA-NMA para os estudos publicados depois de 2015 (n=276), dos cinco itens adicionados, apenas a apresentação do diagrama de rede (*‘supply of the network structure’*) foi realizado pela maior parte dos estudos (aproximadamente 80% das NMA). Uma breve explicação das características da rede e sua geometria foi divulgada por aproximadamente 57% dos artigos, porém menos de 11% deles descreveu o método utilizado para explorar a geometria de rede. Apesar de os métodos de avaliação de inconsistência terem sido reportados por metade das NMA, a exploração das razões de inconsistência nas redes foi conduzida por somente 58 estudos (21%).

TABELA 3.2 – COMPARAÇÕES DOS RESULTADOS DE CUMPRIMENTO DE REPORTE DAS NMA UTILIZANDO *CHECKLISTS* PRISMA E PRISMA-NMA

Itens	Checklist (resumo)	PRISMA N (%)	PRISMA- NMA N (%)
Itens comuns para PRISMA e PRISMA-NMA			
Introdução: objetivos gerais	Fornecer explícita questão de pesquisa (p. ex. PICOS*)	364 (76,3%)	364 (76,3%)
Métodos: protocolo e registro	Indica se há protocolo de pesquisa ou número de registro	85 (17,8%)	85 (17,8%)
Métodos: fontes de informação	Descreve todas fontes de informação para pesquisa e data da última busca	449 (94,1%)	449 (94,1%)
Métodos: buscas sistemáticas	Apresenta estratégia de busca completa para ao menos uma base	164 (34,4%)	164 (34,4%)
Métodos: seleção de estudos	Descreve o processo de seleção de estudos	433 (90,8%)	433 (90,8%)
Métodos: extração de dados	Descreve o método de extração de dados	432 (90,6%)	432 (90,6%)
Métodos: itens de dados	Lista e define todas as variáveis em estudo	444 (93,1%)	444 (93,1%)
Métodos: risco de viés por estudo	Descreve métodos utilizados para avaliar risco de viés individual	316 (66,2%)	316 (66,2%)
Métodos: risco de viés entre estudos	Indica como o risco de viés pode afetar a evidência cumulativa	116 (24,3%)	116 (24,3%)
Resultados: seleção de estudos	Fornecer número de estudos durante triagem, elegibilidade e inclusão	440 (92,2%)	440 (92,2%)
Resultados: características estudos	Para cada estudo, apresenta características extraídas	452 (94,8%)	452 (94,8%)
Resultados: risco de viés por estudo	Fornecer os resultados para avaliação do risco de viés por estudo	286 (60,0%)	286 (60,0%)
Resultados: risco de viés entre estudos	Fornecer os resultados para avaliação do risco de viés entre estudos	99 (20,8%)	99 (20,8%)
Discussão: resumo evidências	Resume os principais resultados, incluindo a força da evidência	465 (97,5%)	465 (97,5%)
Discussão: conclusões e implicações	Fornecer uma interpretação geral dos resultados e implicações	456 (95,6%)	456 (95,6%)
Financiamento e conflitos de interesse	Declara financiamento e conflitos	407 (85,3%)	407 (85,3%)
Itens modificados do PRISMA para PRISMA-NMA			
Título	Identifica o estudo como revisão sistemática <i>incorporando meta-análise em rede (ou similar)</i>	438 (91,8%)	434 (91,0%)
Resumo: estruturado	Fornecer resumo estruturado mencionando <i>meta-análise em rede</i>	442 (92,5%)	394 (86,2%)
Introdução: justificativa	Descreve a razão do estudo incluindo por que uma <i>meta-análise em rede é necessária</i>	451 (94,5%)	379 (79,5%)
Métodos: critérios de elegibilidade	Descreve claramente a <i>elegibilidade dos tratamentos na rede</i>	444 (93,1%)	422 (88,5%)

Itens	Checklist (resumo)	PRISMA N (%)	PRISMA-NMA N (%)
Métodos: resumo das medidas	Indica as principais medidas de efeito. Descreve o uso de <i>medidas adicionais de tratamento da rede, ranqueamento, SUCRA</i> [‡]	459 (96,2%)	446 (93,5%)
Métodos: planejamento das analyses	Descreve os métodos para combinação dos dados e estatística (<i>p. ex. lidar com ensaios de múltiplos braços, distribuições prévias em análises Bayesianas, ajuste modelo</i>)	429 (89,9%)	408 (85,6%)
Métodos: análises adicionais	Descreve métodos de análises adicionais (<i>p. ex. análises de sensibilidade ou subgrupo; meta-regressão; formulações alternativas da rede</i>)	240 (50,3%)	227 (47,6%)
Resultados: resumo estudos individuais	Apresenta um resumo simples dos dados de cada intervenção, efeitos estimados e intervalos de confiança. <i>Abordagens modificadas podem ser usadas em redes maiores.</i>	312 (65,4%)	258 (54,1%)
Resultados: síntese de dados	<i>Apresenta resultados para cada meta-análise realizada, incluindo intervalos de credibilidade</i>	463 (97,1%)	443 (92,9%)
Resultados: análises adicionais	Apresenta resultados para outras análises (<i>p. ex. análises de sensibilidade ou subgrupo; meta-regressão; geometrias de rede alternativas, distribuições diferentes</i>)	227 (47,6%)	216 (45,3%)
Discussão: limitações	Discute limitações. <i>Comenta sobre validade das suposições da rede (transitividade e consistência). Comenta sobre geometria de rede.</i>	423 (88,7%)	423 (88,7%)
Itens incluídos exclusivamente em PRISMA-NMA			
Métodos: geometria da rede	Descreve métodos para explorar a geometria da rede, incluindo como a evidência foi graficamente resumida.	-	29 (10,5%) [‡]
Métodos: avaliação da inconsistência	Descreve os métodos estatísticos utilizados para avaliar a concordância entre evidências direta e indireta	-	156 (56,5%) [‡]
Resultados: estrutura da rede	Apresenta o gráfico da rede ou diagrama	-	231 (83,7%) [‡]
Resultados: resumo da geometria	Fornece uma descrição das características da rede e geometria	-	157 (56,8%) [‡]
Resultados: exploração da inconsistência	Descreve os resultados das avaliações da inconsistência. Isso pode incluir informações como medidas de ajuste do modelo, comparação com dados de consistência, valores de p, etc.	-	58 (21,0%) [‡]

Os itens dos checklists PRISMA foram sumarizados. Para consultar as declarações completas acessar: <http://www.prisma-statement.org/>. Itens em itálico foram modificados do PRISMA (publicado em julho de 2009) para PRISMA-NMA (publicado em junho de 2015). *PICOS: *participants, interventions, control group, outcomes, study desing*; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*; [‡]Considerados somente artigos publicados depois do aparecimento de PRISMA-NMA (junho de 2015) (n=276)

As análises de correlação incluíram as 351 NMA (73,6%) que foram publicadas depois da primeira declaração PRISMA (julho de 2009). As análises entre R-AMSTAR e PRISMA-SCORE normalizado revelaram uma positiva e forte correlação (Spearman's $\rho = 0,776$; $p < 0,001$) como demonstrado na FIGURA 3.8. Uma correlação fraca, porém positiva, foi encontrada entre PRISMA-SCORE e Fator de Impacto (Spearman's $\rho = 0,170$; $p < 0,001$). Nenhuma correlação entre PRISMA-SCORE e datas de aceite ou publicação dos artigos foi observada ($p = 0,100$ e $p = 0,262$, respectivamente) (ver FIGURA 3.8).

Adicionalmente, não foram encontradas diferenças na qualidade metodológica e de reporte (MW $p = 0,208$ para China; $p = 0,750$ para Estados Unidos da América) e Fator de Impacto das revistas (MW $p = 0,223$ para China; $p = 0,364$ para Estados Unidos da América) para NMA publicadas por pesquisadores da China e Estados Unidos da América, considerados os países com a maior produção científica na área (ver FIGURA 3.9).

Essas correlações foram confirmadas na análise de regressão múltipla, sem evidência do efeito do ano de publicação como variável discreta em PRISMA-SCORE ($p = 0,954$), e uma associação positiva significativa, porém ligeira, entre Fator de Impacto das revistas e PRISMA-SCORE [$\beta = 0,008$; 95% IC: $0,004 - 0,012$; $p < 0,001$]. Esta correlação parece ser impulsionada por um pequeno número de revistas de alto Fator de Impacto.

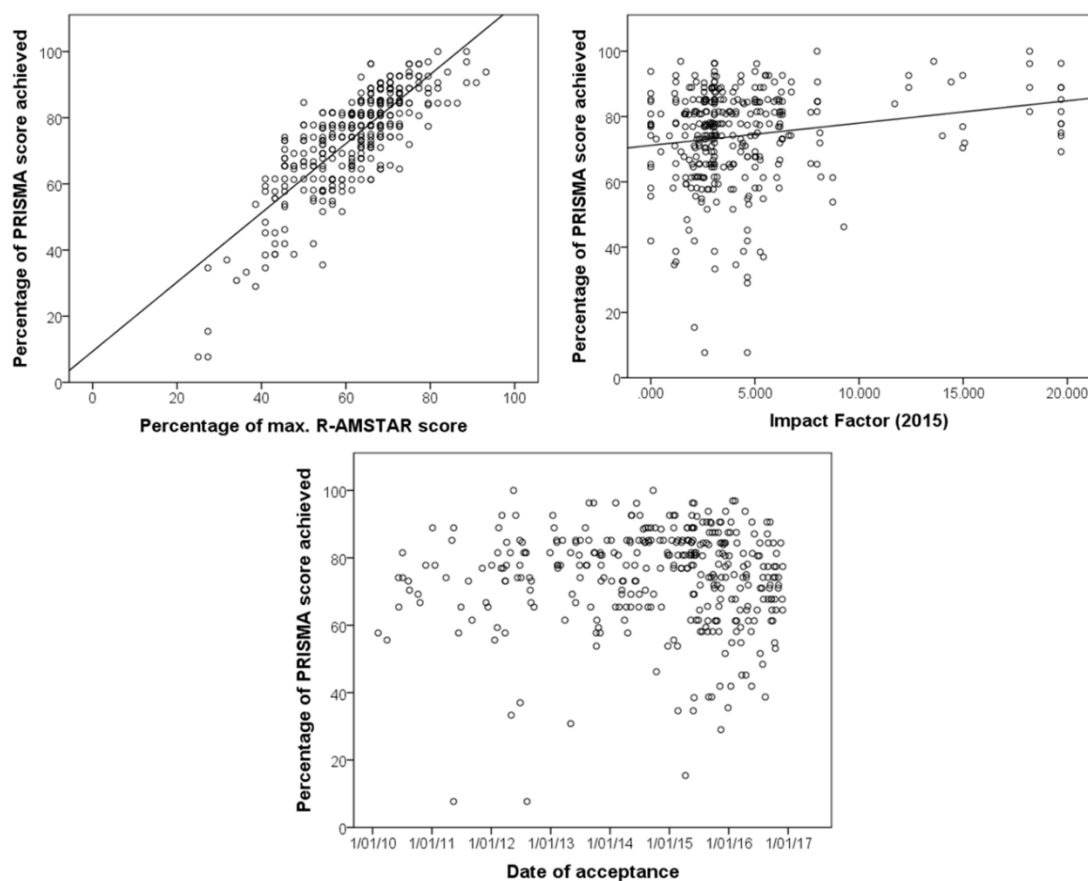


FIGURA 3.8 – CORRELAÇÃO DO ESCORE NORMALIZADO PRISMA-SCORE COM: (I) R-AMSTAR; (II) FATOR DE IMPACTO; (III) DATA DE ACEITE DOS ARTIGOS
FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

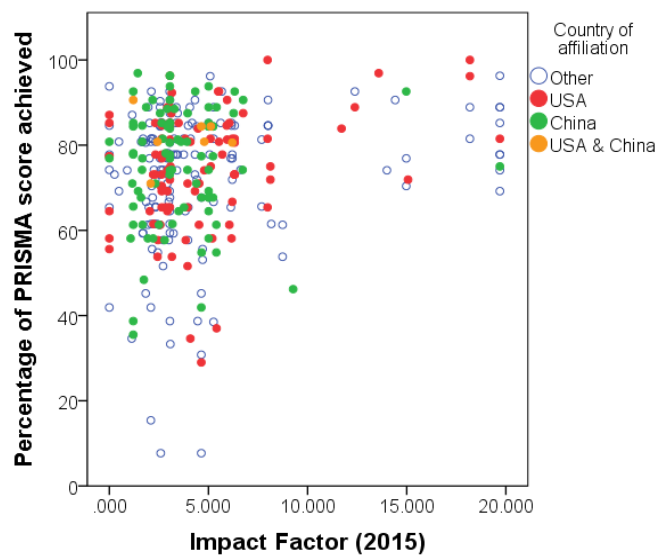


FIGURA 3.9 – CORRELAÇÃO DO ESCORE NORMALIZADO PRISMA-SCORE COM O FATOR DE IMPACTO DAS PUBLICAÇÕES DOS PAÍSES MAIS PRODUTIVOS (I): CHINA E (II) ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
FONTE: o autor (2018) ¹⁹¹

3.5 DISCUSSÃO

Com o presente estudo foi possível confirmar um aumento substancial na taxa de produção de NMA nos últimos 14 anos, com mais de 50% dos artigos sendo publicados nos dois últimos anos. Embora este aumento possa ser uma consequência da crescente reputação deste método para síntese de evidências, os resultados demonstram que ainda é necessário melhorar a qualidade metodológica e de reporte das NMA ^{3,70}.

De maneira similar a outros estudos ^{186,187}, foi identificada grande variedade de revistas científicas publicando NMA. As regiões mais produtivas foram Europa e América do Norte, concordante com a distribuição geográfica de recursos (pesquisadores, tecnologia disponível, financiamento científico) e colaboração internacional dos países mais desenvolvidos ^{141,192}. Porém, em contraste com outros tipos de estudo na área biomédica, colaborações internacionais para publicação de NMA são escassas e não aumentaram significativamente nos últimos anos ^{192,193}. Identificou-se, também, que países emergentes como China e Itália têm contribuído ativamente em publicações de NMA. Uma primeira possível razão para isso é que a produção de NMA é relativamente barata e rápida. No entanto, deve-se reconhecer também que a China tem aumentado sua participação na ciência global, em parte duplicando as pesquisas em nível nacional e internacional, investindo em tecnologia e em recursos humanos com formações em pós-graduação ^{192,194}. China é atualmente reconhecida como o terceiro maior produtor de artigos científicos, atrás somente da União Europeia e Estados Unidos da América. É importante destacar, igualmente, que alguns estudos têm associado este rápido crescimento das publicações de países emergentes com más condutas científicas, falta de ética e pesquisas de baixa qualidade ^{194,195}, enquanto outros estudos reconhecem que a qualidade das pesquisas da China cresceu 37% nos últimos cinco anos ¹⁹⁶. Nossos resultados confirmam que a qualidade metodológica global das NMA publicadas por autores chineses é similar àquela das publicações norte-americanas. Entretanto, de maneira geral, as revisões sistemáticas e meta-análises convencionais e em rede disponíveis na literatura têm qualidade sub-ótima ^{197,198}.

Poucas ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas com meta-análises estão disponíveis na literatura, sendo AMSTAR a mais comumente utilizada, apesar de apresentar algumas limitações^{58,199,200}. Zarin et al (2017)¹⁸⁶ avaliou a qualidade de NMA publicadas até 2015 empregando AMSTAR e obteve resultados similares aos nossos, em que foi utilizada a versão revisada da ferramenta, R-AMSTAR. Ambas as avaliações ressaltam de maneira consistente a falta de protocolo para condução das NMA, problemas nas buscas sistemáticas da literatura, excesso de restrições de idioma para a revisão sistemática, falhas durante a avaliação da qualidade dos estudos primários e viés de publicação. Nosso estudo confirma que esses aspectos de má qualidade metodológica ainda persistem. Ademais, é possível que outros problemas referentes à qualidade metodológica das análises estatísticas das NMA, por exemplo, também existam. Porém, AMSTAR ou R-AMSTAR não foram propriamente desenvolvidas para avaliar NMA, sendo, portanto, alguns pontos cobertos apenas superficialmente.

Diretrizes e recomendações para o reporte de revisões sistemáticas e meta-análises fornecem critérios mínimos padronizados para os autores descreverem seus estudos, o que aumenta a transparência, reprodutibilidade e qualidade das publicações^{201,202}. Diversas orientações para condução e reporte de NMA existem na literatura, incluindo aquelas de instituições como CADTH (2009), HAS (2009), NICE (2011), ISPOR (2011), EUnetHTA (2013)¹⁴⁴. Porém, alguns estudos afirmam que essas diretrizes não fornecem informações suficientes ou claras em como apresentar as análises e evidências encontradas da melhor maneira possível aos usuários finais¹²⁹. A recente publicação da extensão da declaração PRISMA (PRISMA-NMA) inclui modificações nos itens originais, além de cinco novos itens específicos para métodos de rede de comparações. Essa ferramenta também fornece definições claras e concisas para a condução e avaliação de NMA, com um *checklist* que pode ser utilizado por autores, revisores e editores^{128,129}.

Apesar de Lee et al. (2016) demonstrarem um forte apoio declarado por parte dos autores para a adoção de padrões para conduzir e reportar NMA, nossos resultados mostraram que apenas 55% dos estudos relatam o seguimento de alguma diretriz ou recomendação internacional como do PRISMA ou *Cochrane Collaboration*.

Embora a publicação da declaração PRISMA tenha sido importante marco para aumentar prontamente a qualidade de reporte das revisões sistemáticas com meta-análise (de 50% de conformidade em 2009 a 75% em 2011), somente uma leve tendência de melhora nos parâmetros de reporte desses estudos tem sido observada nos últimos cinco anos. Por outro lado, nenhuma tendência ou evolução na qualidade de reporte das NMA foi observado mesmo após a publicação da declaração PRISMA-NMA. Ainda assim, há um crescimento potencial de mais de 25%.

Os resultados do presente estudo são congruentes com pesquisas prévias^{153,197,203}, demonstrando problemas no reporte de: justificativa para condução do estudo; motivos para inclusão de tratamentos na rede; buscas na literatura (p. ex. ausência de estratégias de busca completas para as bases de dados eletrônicas); seleção dos estudos; avaliação do risco de viés; avaliação dos pressupostos subjacentes às NMA e esforços em verificar sua validade (p. ex. análises de inconsistência, descrição da geometria de rede); detalhes dos modelos e métodos estatísticos empregados. Foi possível demonstrar também que mais da metade das NMA não apresenta um protocolo ou número de registro do estudo, e que a taxa de reporte de análises adicionais e fornecimento de dados brutos está abaixo do esperado.

Uma correlação positiva e forte foi encontrada entre o escore normalizado (PRISMA-SCORE) e a ferramenta R-AMSTAR, indicando que a má qualidade de reporte das NMA está altamente associada com problemas na qualidade metodológica final dos estudos. Essa associação pode ser uma importante justificativa para o desenvolvimento de um instrumento de avaliação de qualidade metodológica focado em NMA e derivado do R-AMSTAR. Esta nova ferramenta deve, necessariamente, incorporar os pressupostos subjacentes às NMA (similaridade, homogeneidade, transitividade ou consistência) e os parâmetros-chave das análises estatísticas (p. ex. descrição do desenho do método, dos modelos estatísticos utilizados ou algoritmos, apresentação da rede, descrição da geometria, avaliação de inconsistência, ajuste do modelo, análises adicionais realizadas) como itens obrigatórios, consistente com o que já está exposto no *checklist* PRISMA-NMA. Além disso, editores de revistas científicas e revisores têm papel fundamental em garantir o cumprimento dos mínimos parâmetros para condução e reporte das NMA, sendo

que o preenchimento do PRISMA-NMA, por exemplo, deveria ser um item obrigatório para submissão desse tipo de estudo. A ligeira correlação encontrada entre o Fator de Impacto das revistas e os escores de qualidade e reporte demonstram que esses agentes não estão fazendo diferença para as publicações. Estudos adicionais podem ser conduzidos para verificar o grau de adesão por parte das revistas científicas (com diferentes Fatores de Impacto) às ferramentas como PRISMA e PRISMA-NMA. Sugere-se ainda a tradução destas ferramentas para outros idiomas, além do inglês, afim de disseminar seu uso.

O presente estudo tem algumas limitações. Somente NMA de intervenções farmacológicas foram avaliadas, porém NMA de outras tecnologias também estão disponíveis na literatura, sendo que nossos resultados não devem ser imediatamente transpostos para outros cenários. O PRISMA-SCORE foi criado como uma pontuação simples quantitativa considerando ambos os *checklists* PRISMA sem atribuir pesos diferentes aos itens, o que pode levantar a questão de potenciais diferenças nas recomendações aqui realizadas caso alterações sejam feitas no escore. Nossos resultados se concentraram em dois principais países (maiores produtores individuais de NMA) para correlação com índice de qualidade. No entanto, a qualidade metodológica não parece ser específica do país. Investigações adicionais podem ser realizadas para identificar outros fatores relacionados ao reporte das NMA. É possível que padrões mais altos de reporte sejam apresentados por NMA publicadas por revistas que requerem o cumprimento das declarações PRISMA. No entanto, uma análise das instruções e requisitos das revistas para publicação é necessária para confirmar essa suposição.

3.6 CONCLUSÃO

O rápido aumento das publicações de NMA nos últimos 5 anos não foi associado a melhoras na qualidade metodológica e de reporte, com nenhum fator específico associado às diferenças de qualidade das NMA. Devido à orientação limitada existente para os pesquisadores sobre a melhor forma de apresentar NMA em um formato acessível aos usuários finais, editores de

revistas devem incentivar autores a consultar ferramentas adicionais para aumentar a transparência, reprodutibilidade e qualidade de NMA. Estas ferramentas podem incluir, além da declaração PRISMA-NMA, recomendações de instituições internacionais sobre a condução de NMA, estudos sobre representação gráfica das redes e descrição da sua geometria, aplicação do GRADE ^{204,205} para avaliar a força da evidência obtida com tratamentos na rede.

Nosso estudo identificou que o PRISMA-NMA é a recomendação de reporte mais amplamente utilizada entre os autores, porém as taxas de cumprimento dos itens não têm melhorando significativamente nos últimos anos e sua associação com o Fator de Impacto das revistas é muito fraca. Editores de revistas, pesquisadores e órgãos de financiamento de pesquisa devem assegurar que essas diretrizes de reporte sejam rigorosamente seguidas antes da publicação. O depósito dos dados brutos dos estudos em plataformas abertas, repositórios ou como material suplementar *online* devem ser itens obrigatórios de reporte dos estudos para garantir a reprodutibilidade e a transparência em qualquer processo de síntese de evidências. Recomendamos ainda o desenvolvimento e validação de uma ferramenta de avaliação de qualidade metodológica específica para NMA, com base nos domínios R-AMSTAR e itens do *checklist* PRISMA-NMA.

CAPÍTULO 4 – MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE

Publicado em: Tonin FS, Borba HH, Mendes AM, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Description of network meta-analysis geometry: a systematic review and metrics design study. PLoS One. 2019 Feb 20;14(2):e0212650.

4 GEOMETRIA DOS DIAGRAMAS DE REDE

4.1 INTRODUÇÃO

A condução de qualquer modelo estatístico, incluindo meta-análises em rede (aqui generalizadas como “NMA”), deve satisfazer um número mínimo de pressupostos para evitar resultados enviesados ¹⁴⁷. O primeiro pressuposto subjacente às NMA é que toda evidência direta, cumprindo requisitos de similaridade, esteja conectada em uma rede de comparações, que pode ser avaliada através da construção de um gráfico de rede ou diagrama ^{17,176}.

A construção ou desenho de gráficos, como parte do conceito matemático de teoria de grafos (*graph theory*), tem sido extensivamente utilizada em muitas áreas de pesquisa, como análise social de redes (*social network analysis*), redes elétricas (*electrical networks*) e desenhos experimentais em biologia e química ²⁰⁶⁻²⁰⁹. Essa técnica permite a modelagem das relações entre objetos em um determinado cenário, sendo útil para embasar decisões analíticas a partir de uma macro visão dos resultados ²¹⁰⁻²¹². No campo das NMA, um gráfico ou diagrama convencional de rede consiste em “nós” (*nodes*), representando os tratamentos de interesse (intervenções ou tecnologias em saúde), e “arestas” (*edges*), representando as comparações diretas disponíveis entre pares de nós ^{128,129}. A quantidade de evidência também pode ser representada ponderando os nós e arestas com diferentes tamanhos e espessuras, respectivamente ^{107,213}. Essa disposição gráfica permite a visualização abrangente dos resultados da NMA, o que pode auxiliar na interpretação dos resultados e sua transposição para a prática ^{167,214,215}.

No entanto, considerando que diferentes NMA com estruturas similares podem apresentar diferentes números de nós, arestas e estudos incluídos, concluir qual NMA apresenta as melhores evidências somente através da visualização do diagrama de rede pode ser difícil. Por isso, o uso de medidas especiais para avaliação comparativa (*benchmarking*) e interpretação adequada dos dados é essencial no campo da análise gráfica. Essas medidas, denominadas métricas, são definidas como um conjunto de parâmetros gráficos convertidos em números. Diversas métricas com propriedades distintas estão

disponíveis na literatura ²¹⁶⁻²¹⁹ e poderiam ser utilizadas para descrever a geometria das NMA, destacando as forças e fraquezas da evidência disponível, independentemente do tamanho ou similaridade das redes. O autor Albert L. Barabási foi um dos pioneiros a descrever esse tipo de métricas de rede, tendo publicado o livro 'Network Science' que integra conceitos, exemplos de ferramentas visuais e interativas, simulações e análises de dados ²¹⁸.

Como discutido no Capítulo 3, a extensão da declaração PRISMA (PRISMA-NMA) foi desenvolvida para padronizar o reporte dos dados das redes de comparação de intervenções em saúde ^{128,129}. O *checklist* desta ferramenta inclui três itens sobre geometria de redes de NMA. Na seção de métodos, o item S1 propõe a descrição dos métodos que serão utilizados pelos autores para explorar a geometria da rede, incluindo quais informações serão disponibilizadas sobre o gráfico. Na seção de resultados, os itens S3 e S4 recomendam, respectivamente, a apresentação da estruturada da rede (gráfico ou diagrama) e uma descrição das características da geometria da rede que podem incluir o número de estudos e pacientes envolvidos e as lacunas de evidência.

Embora essas recomendações tenham sido publicadas em 2015 e diferentes *softwares* estatísticos para condução das NMA e construção dos diagramas tenham sido desenvolvidos nos últimos anos ²²⁰⁻²²², ainda são escassas as orientações sobre como apresentar os resultados das redes de maneira acessível, especialmente aos usuários não-técnicos, como políticos, gestores e clínicos ^{132,144}. Enquanto padrões de apresentação de gráficos de floresta (*forest plots*) são comumente usados para as meta-análises convencionais ^{87,223}, a literatura carece de métricas de geometria de redes²²⁴.

4.2 OBJETIVOS

Adaptar e propor métricas de geometria de rede para descrição dos diagramas de rede das NMA de intervenções farmacológicas (medicamentos):

- Adaptar parâmetros ou métricas simples da literatura de análise social de redes (*social network analysis*) para uso em NMA;

- Testar a aplicabilidade de diferentes métricas adaptadas para descrever a geometria de diferentes estruturas de rede de NMA;
- Exemplificar o uso dessas métricas com redes de NMA reais publicadas na literatura.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Delineamento da pesquisa

Essa pesquisa configura um estudo teórico-analítico no qual foram utilizados os dados das NMA de intervenções farmacológicas previamente obtidas com a revisão sistemática atualizada no Capítulo 3.

4.3.2 Extração de dados, reprodução das redes e adaptação de métricas

As NMA incluídas na revisão sistemática atualizada no Capítulo 3 tiveram seus dados extraídos em planilhas padronizadas: (i) características gerais dos estudos já previamente reportadas (vide Capítulos 2 e 3); (ii) aspectos da rede de comparações: apresentação do diagrama ou gráfico de rede (representação gráfica das comparações), descrição da geometria, incluindo número de nós (intervenções), arestas (comparações diretas) e quantidade de estudos incluídos (muitas vezes representado como espessura das arestas).

Os diagramas de rede de todas as NMA incluídas foram replicados utilizando o *software* Gephi 0.9.1 (disponível em: <https://gephi.org/>). O diagrama de rede é definido como um gráfico (G), um ordenado par de nós (N) ou vértices, unidos por um conjunto de arestas (E) ou linhas. Depois da reprodução dos gráficos das NMA, foram aplicadas 11 métricas de geometria descritivas adaptadas de conceitos prévios de análise social de rede (*social network analysis*) e teoria de grafos (*graph theory*) para descrever as estruturas das redes de NMA ^{216,217,218,219}. A definição dos parâmetros e métricas adaptadas estão dispostos na TABELA 4.1 a seguir. A TABELA 4.2 apresenta as fórmulas completas das métricas ²²⁵.

TABELA 4.1 – DEFINIÇÃO DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE

Métrica	Definição*
Número de nós (<i>number of nodes</i>)	Número total de tratamentos representados por nós (vértices) na rede (gráfico)
Número de arestas (<i>number of edges</i>)	Número total de comparações diretas entre nós na rede, referidas como arestas ou linhas ou conexões
Número de estudos (<i>number of studies</i>)	Número total de estudos incluídos na rede para cada comparação direta ou aresta
Grau médio (<i>average degree</i>)	O grau de um nó é o número de arestas incidentes naquele nó, com <i>loops</i> sendo contados duas vezes. O grau total de um gráfico é a soma dos graus de todos os nós. O grau médio é uma métrica a nível de rede, sendo calculada a partir do grau de cada nó dividido pelo número total de nós.
Grau médio ponderado (<i>average weighted degree</i>)	Um gráfico é ponderado se um valor é atribuído a cada aresta. Nesse caso, o peso é o número de estudos por aresta. O peso do gráfico é a soma dos pesos atribuídos a todas as arestas pelo total de nós.
Densidade (<i>density</i>)	Densidade é uma medida de conectividade do gráfico, definida como o número de conexões (arestas) reais pelo número de possíveis conexões. O gráfico é denso se o número de conexões se aproxima do valor máximo possível (valor próximo a 1.0).
Porcentagem comparador comum (<i>percentage common comparator</i>) \pm	Gráficos completos apresentam cada par de nós ligados por ao menos uma aresta. Nesse caso, todos os nós estão diretamente conectados e podem ser considerados “comparadores comuns”. Quanto maior a porcentagem de comparadores comuns na rede, mais fortemente a rede está conectada. Diferente do que pode ocorrer com a densidade, essa métrica melhor demonstra, visualmente, a rede.
Porcentagem arestas fortes (<i>percentage strong edges</i>) \pm	O número de estudos em uma aresta é proporcional a evidência direta existente entre dois nós. Arestas com apenas um estudo podem ser uma “peça fraca” da rede. “Arestas fortes” contribuem com evidências mais robustas. Essa métrica considera a porcentagem de arestas com mais de um estudo, denominadas “arestas fortes”.
Espessura média (<i>mean thickness</i>) \pm	A espessura de uma aresta é o número de estudos contidos nessa aresta. A espessura média de um gráfico é o total de estudos dividido pelo total de arestas. Isso pode ser obtido pela divisão do grau médio ponderado pelo grau médio. Porém, essa métrica não considera a dispersão de valores.
Espessura mediana com valor de dispersão (<i>median thickness</i>) \pm	Diferente da espessura média, a espessura mediana expressa a mediana do número de estudos por arestas na rede, junto com um valor de dispersão – intervalo interquartil (IQR 25% e 75%).

Métrica	Definição*
Distância média dos caminhos (<i>average path length</i>)	A distância é o número de arestas que se pode tomar como caminho para chegar de nó a nó. A distância média dos caminhos é a média de número de “passos” mais curtos para todos os caminhos possíveis entre pares de nós na rede.

*Métricas adaptadas de estudos prévios sobre teoria de grafos e análise social de redes ^{216,217,218,219}. ±Novas métricas criadas para embasar o reporte da geometria de redes ²²⁵

4.3.3 Análises estatísticas e de sensibilidade

Análises estatísticas descritivas foram conduzidas para todas as métricas. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e reavaliada pelos gráficos Q-Q, que demonstraram uma distribuição não-normal das variáveis. Os resultados foram expressos como frequências absoluta e relativa. Com a finalidade de demonstrar a aplicabilidade das 11 métricas propostas, os resultados obtidos para cada métrica foram comparados entre todas as redes avaliadas e análises de sensibilidade foram conduzidas:

- Comparação dos resultados obtidos para cada métrica entre redes com diferente estrutura (geometria), porém, com igual número de nós e arestas;
- Comparação dos resultados obtidos para cada métrica entre redes com igual estrutura (geometria), porém, com diferente número de estudos incluídos.

A fim de explorar as relações entre as 11 métricas propostas, o teste de correlação não-paramétrico de Spearman foi utilizado. Gráficos de Bland-Altman e teste de concordância de Lin (coeficiente de concordância de correlação) foram utilizados para analisar a concordância entre métricas com moderada-forte correlação. As métricas que apresentaram melhores resultados durante as análises, identificadas como importantes para descrição da geometria de redes de NMA, foram selecionadas para discussão. As análises foram conduzidas no *software* IBM SPSS Statistics v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Probabilidades inferiores a 5% foram consideradas estatisticamente significativas ^{226,227,228}.

TABELA 4.2 – FÓRMULAS DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDE

Métrica*	Formula
Gráfico (<i>graph</i>)	$G_{NMA} = (N, E)$
Grau total (<i>total degree</i>)	$\sum \deg(N) = 2 E $
Grau médio (<i>average degree</i>)	$D_A(G) = \frac{\sum \deg(N)}{ N }$
	Também expresso como:
	$D_A(G) = \frac{2 E }{ N }$
Grau médio ponderado (<i>average weighted degree</i>)	$WD_A(G) = D_A(G) \times \frac{ Studies }{ E } = \frac{2 E }{ N } \times \frac{ Studies }{ E }$
	Ou seja:
	$WD_A(G) = \frac{2 Studies }{ N }$
Densidade (<i>density</i>)	$D(G) = \frac{2 E }{ N (N - 1)}$
Porcentagem comparador comum (<i>percentage common comparator</i>)**	$CC(G) = \frac{N \text{ com } > 1 \text{ conexão}}{ N } \times 100$
Porcentagem arestas fortes (<i>percentage strong edges</i>)**	$E_{strong}(G) = \frac{E \text{ with } > 1 \text{ study}}{ E } \times 100$
Espessura média (<i>mean thickness</i>)**	$Mean \text{ thickness } (G) = \frac{WD_A}{D_A} = \frac{\frac{2 Studies }{ N }}{\frac{2 E }{ N }}$
	Ou seja:
	$Mean \text{ thickness } (G) = \frac{Studies}{ E }$
Espessura mediana (<i>median thickness</i>)**	<i>Mediana de estudos reportado com IQR25 e IQR75</i>
Distância média do caminho (<i>average path length</i>)	$L(G) = \frac{1}{ N (N - 1)} \times \sum_{i \neq j} d(N_i, N_j)$ $d(N_i, N_j)$, onde N_i, N_j $\in N$ refere à menor distância entre N_i e N_j .

N = número de nós; E = número de arestas; *Studies* = número de estudos incluídos.

*Métricas adaptadas de estudos prévios sobre teoria de grafos e análise social de redes ^{216,217,218,219}.

±Novas métricas criadas para embasar o reporte da geometria de redes ²²⁵

4.4 RESULTADOS

As 477 NMA obtidas após a atualização da revisão sistemática (ver Capítulo 3) tiveram as informações sobre os diagramas de rede coletadas. Ao todo 79,4% das NMA forneceram o gráfico ou diagrama de rede em cumprimento ao item S3 da declaração PRISMA-NMA. Porém, uma descrição mínima da geometria da rede de acordo com os requisitos do item S4 da declaração PRISMA-NMA, foi realizada por apenas 249 estudos (52,2%). Entretanto, durante a reprodução dos gráficos de rede, somente 167 NMA (35,0%) disponibilizaram informações suficientes sobre a geometria que permitissem sua adequada replicação (p. ex. número de estudos em cada aresta). A FIGURA 4.1 demonstra o fluxograma do processo de elegibilidade dos estudos:

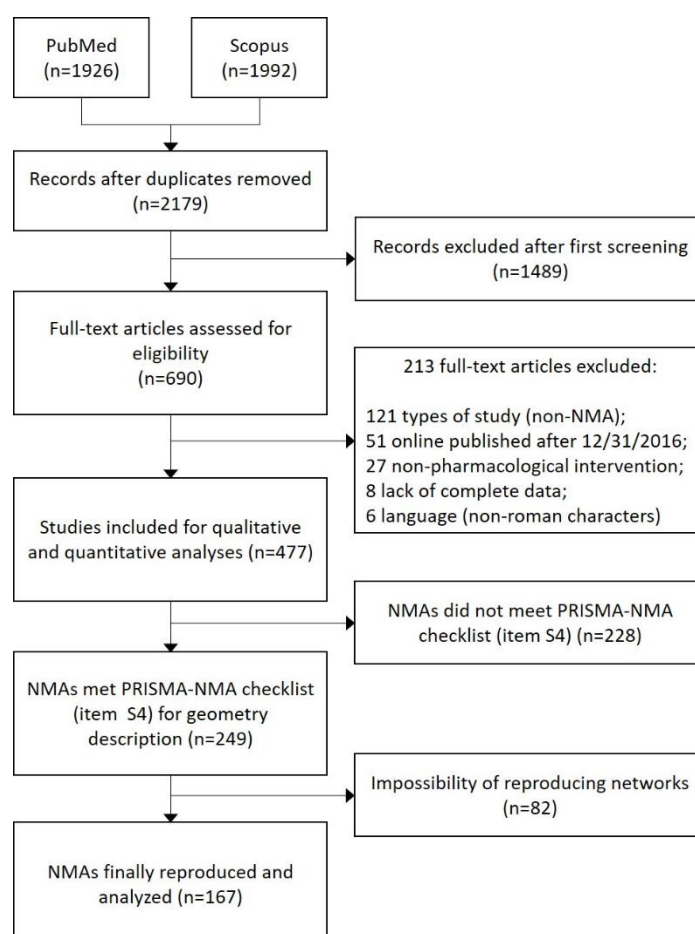


FIGURA 4.1 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE INCLUSÃO DAS NMA PARA REPRODUÇÃO DOS GRÁFICOS DE REDE E AVALIAÇÃO DA GEOMETRIA
 FONTE: o autor (2019) ²²⁵

Os resultados globais da avaliação da geometria das 167 redes de NMA após a reprodução dos gráficos e aplicação das 11 métricas propostas estão apresentados na TABELA 4.3. A avaliação completa de cada estudo está disponível na plataforma OSF - [DOI: 10.17605/OSF.IO/SP7UM](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/SP7UM).

As redes incluídas apresentaram uma mediana de 8 ‘nós’ (IQR 6 – 11) e 10 ‘arestas’ (IQR 6 – 16) com 22 ‘estudos’ incluídos (IQR 13 – 35).

TABELA 4.3 – AVALIAÇÃO DA GEOMETRIA DE REDE DAS NMA

Análises descritivas (n=167 NMA)	N. nós	N. arestas	N. estudos	Grau médio	Grau médio ponderado	Densidade	Comparador comum %	Arestas fortes %	Espessura média	Espessura mediana + IQR	Distância média caminho
Média	8.83	12.0	30.23	2.63	7.98	0.43	68.0	53.0	2.95	2.17	1.73
SD	5.10	8.49	29.32	0.82	7.3	0.23	26.0	30.0	2.42	1.77	0.47
Mediana	8.00	10.00	22.00	2.55	5.67	0.39	7.3	55.0	2.18	2.0	1.69
IQR 25	6.00	6.00	13.00	2.00	3.50	0.26	50.0	29.0	1.50	1.0	1.50
IQR 75	11.00	16.00	35.00	3.00	9.33	0.53	89.0	75.0	3.54	3.00	1.89
Mínimo	3.00	3.00	3.00	1.50	1.57	0.07	9.0	0.0	1.00	1.00	1.00
Máximo	42.00	66.00	157.0	5.14	50.00	1.00	100.0	100	20.00	13.00	5.25
Assimetria	2.75	2.52	2.31	0.94	2.63	1.01	-0.52	-0.02	3.33	3.12	2.77
± erro	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19	±0.19

N.: número; SD: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; %: porcentagem

FONTE: o autor (2019) ²²⁵

As análises de sensibilidade demonstraram algumas diferenças nos resultados das métricas para redes com mesmo número de nós e arestas, porém com diferente estrutura tridimensional, ou seja, disposição dos elementos do gráfico. A FIGURA 4.2 exemplifica esse cenário utilizando três NMA reais incluídas na revisão sistemática (aqui denominadas A, B, C). Essas três redes apresentam o mesmo tamanho (5 nós e 5 arestas), sendo essa geometria frequentemente reportada dentro das 167 NMA. Uma vez que o número total de estudos incluídos nessas três redes foi de 5, essa variável não foi considerada nas primeiras análises de sensibilidade. Os valores de ‘densidade’ e ‘grau médio’ foram idênticos entre as três redes (0,5 e 2,00, respectivamente). No entanto, diferenças foram observadas na métrica ‘porcentagem de comparador comum’ em que redes com mais ‘pontas soltas’ (*loose-ends*), ou seja, nós com apenas uma conexão, apresentam baixas taxas de ‘comparador comum’ (60% para redes A e C; 80% para rede B). A ‘distância média do caminho’ também foi

diferente entre as redes, porém com um padrão distinto das outras métricas, com valores de 1,50 para estruturas A e B, e de 1,60 para gráfico C.

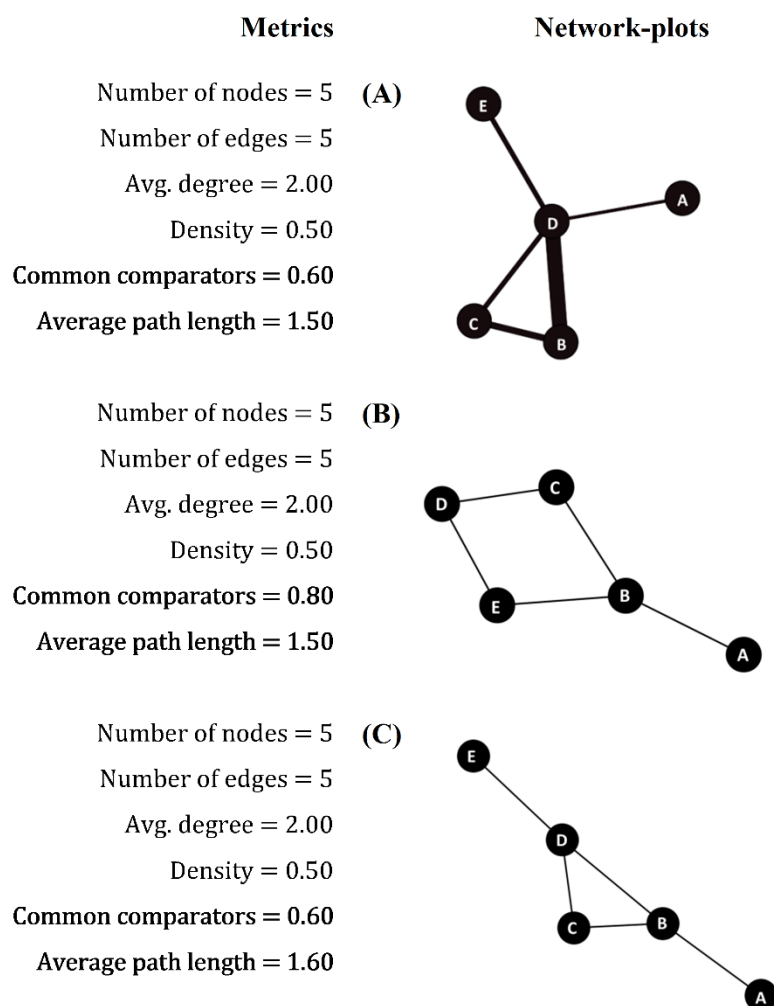


FIGURA 4.2 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA AVALIAÇÃO DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDES DE NMA COM IGUAL NÚMERO DE NÓS E ARESTAS
Exemplo de três redes analisadas a partir dos resultados da revisão sistemática (n=167 NMA). Métricas destacadas em negrito apresentam diferentes valores entre as redes.
FONTE: o autor (2019) ²²⁵

As análises de sensibilidade também revelaram diferentes resultados para as métricas de geometria em redes com igual estrutura visual, porém com número diferente de estudos incluídos (FIGURA 4.3). Esse cenário também foi exemplificado com três gráficos reais (A, B, C) reunidos na revisão sistemática de NMA. Nesse caso, diferenças foram notadas no ‘peso’ da evidência. Valores para ‘grau médio ponderado’, ‘espessura média’ e ‘espessura mediana’ tiveram desempenho similar, com valores maiores em redes com mais estudos. A rede

B demonstra evidências mais fracas que as redes A e C, com apenas um estudo por aresta (0% de 'arestas fortes', 'espessura média' = 1,00). O gráfico C tem 'grau médio ponderado' de 11,20 com mediana de 6,0 estudos por aresta [IQR 3.00-7.00], enquanto a rede A apresenta mediana de 3,0 estudos por aresta [IQR 3.00-4.00].

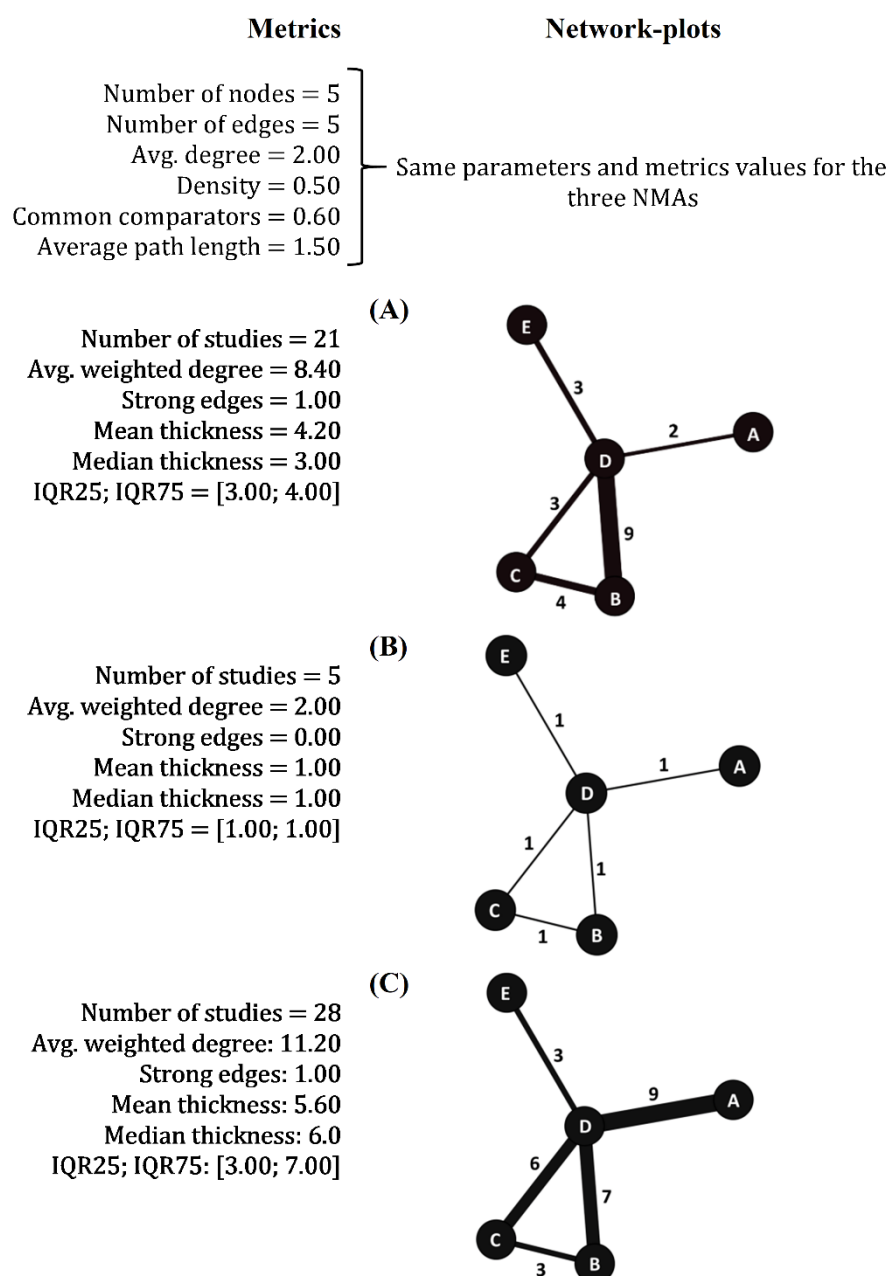


FIGURA 4.3 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA AVALIAÇÃO DAS MÉTRICAS DE GEOMETRIA DE REDES DE NMA COM IGUAL ESTRUTURA E DIFERENTE NÚMERO DE ESTUDOS

Exemplo de três redes analisadas a partir dos resultados da revisão sistemática (n=167 NMA). Métricas destacadas em negrito apresentam diferentes valores entre as redes.

FONTE: o autor (2019) ²²⁵

As análises de correlação entre as métricas propostas evidenciaram uma forte e positiva correlação entre 'grau médio ponderado' e 'espessura média' (Spearman's ρ 0.907; $p < 0.001$) e entre 'espessura média' e 'espessura mediana' (Spearman's ρ 0.865; $p < 0.001$). 'Porcentagem de comparador comum' correlaciona com 'densidade' (Spearman's ρ 0.626; $p < 0.001$). Correlações fortes, porém negativas, foram obtidas para 'porcentagem de arestas fortes' com 'grau médio ponderado' (Spearman's ρ -0.732; $p < 0.001$), com 'espessura média' (Spearman's ρ -0.867; $p < 0.001$), e com 'espessura mediana' (Spearman's ρ -0.903; $p < 0.001$) (ver TABELA 4.4). No entanto, as análises de concordância e gráficos de Bland-Altman demonstraram que 'espessura média' e 'espessura mediana' foram as únicas métricas que apresentam concordância substancial (coeficiente de correlação $\rho_c = 0,820$), como demonstrado na FIGURA 4.4.

TABELA 4.4 - ANÁLISE DE CORRELAÇÃO ENTRE AS MÉTRICAS PROPOSTAS PARA GEOMETRIA DE REDE

Correlação Spearman's Rho (n=167 NMAs)	N. nós	N. arestas	N. estudos	Grau médio	Grau médio ponderado	Densidade	Comparador comum %	Arestas fortes %	Espessura média	Esoessura mediana + IQR	Distância média caminho
N. nós		0,886	0,437	0,285	-0,170	-0,827	-0,209	0,425	-0,323	-0,430	0,736
Valor-p		<0,001	<0,001	0,022	0,028	<0,001	0,007	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
N. arestas			0,585	0,662	0,113	-0,490	0,163	0,305	-0,165	-0,294	0,416
Valor-p			<0,001	<0,001	0,145	<0,001	0,035	0,002	0,035	<0,001	<0,001
N. estudos				0,505	0,674	-0,130	0,220	-0,352	0,540	0,359	0,080
Valor-p				<0,001	<0,001	0,093	0,004	0,001	<0,001	<0,001	0,300
Grau médio					0,503	0,264	0,741	-0,012	0,129	0,033	-0,270
Valor-p					<0,001	<0,001	<0,001	0,877	0,096	0,669	<0,001
Grau médio ponderado						0,473	0,494	-0,732	0,907	0,754	-0,482
Valor-p						<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Densidade							0,626	-0,441	0,424	0,473	-0,918
Valor-p							<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Comparador comum %								0,157	0,233	0,186	-0,560
Valor-p								0,042	0,020	0,016	<0,001
Arestas fortes %									-0,867	-0,903	-0,427
Valor-p									<0,001	<0,001	<0,001
Espessura média										0,865	-0,423
Valor-p										<0,001	<0,001
Espessura mediana + IQR											-0,464
Valor-p											<0,001
Distância média caminho											
Valor-p											

Valores em negrito demonstram moderada-forte correlação entre métricas com significância estatística

FONTE: o autor (2019) ²²⁵

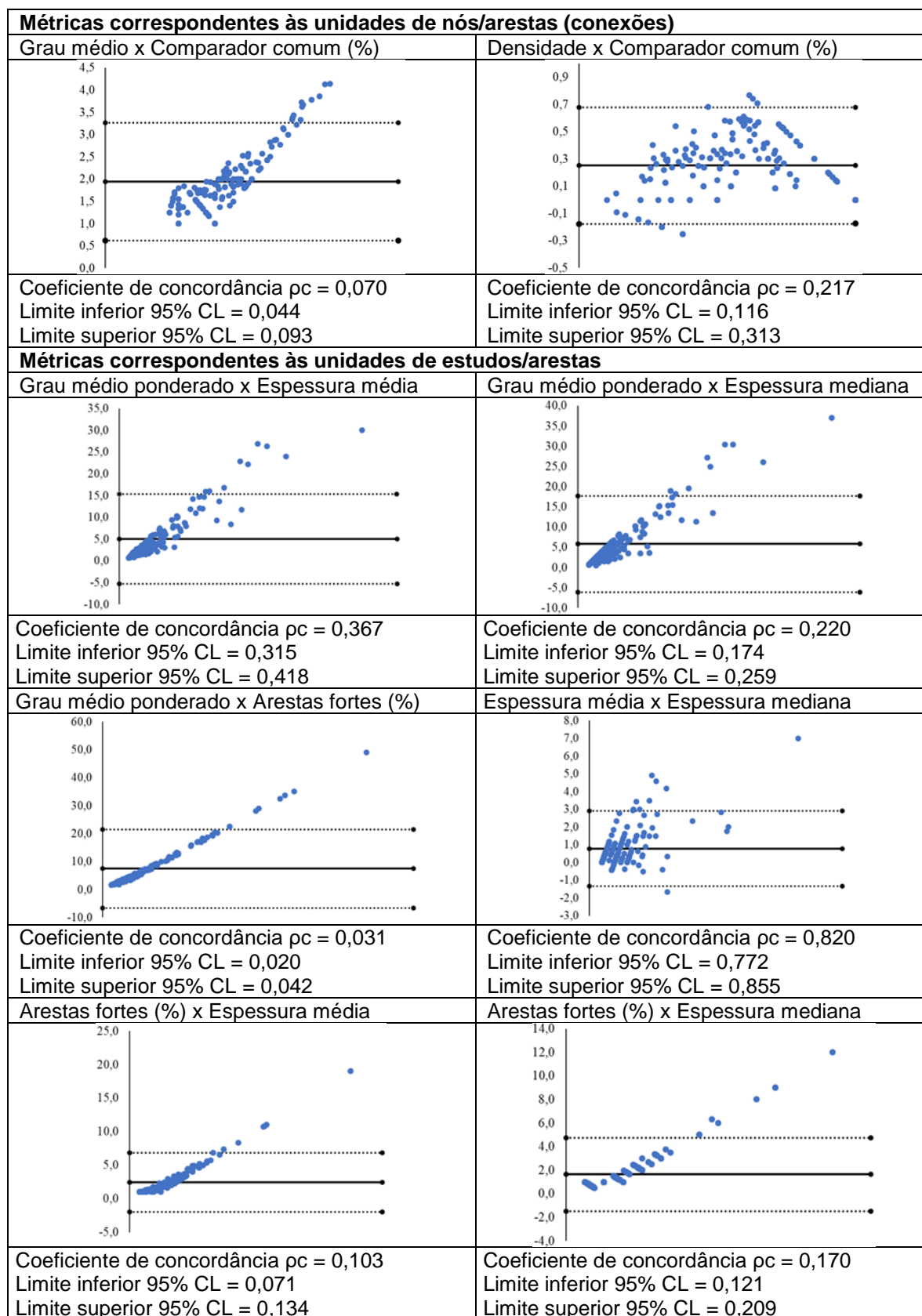


FIGURA 4.4 – GRÁFICOS DE BLAND-ALTMAN E TESTE DE CONCORDÂNCIA DE LIN
 FONTE: o autor (2019) ²²⁵

4.5 DISCUSSÃO

A avaliação da geometria de rede de 167 NMA indica que a descrição de alguns parâmetros e métricas é crucial para assegurar a reprodutibilidade da rede e auxiliar a interpretação das evidências. Nós adaptamos e testamos o uso de 11 métricas para descrição da geometria das redes de NMA com base em teoria de grafos e análise social de redes.

Até recentemente, NMA eram apenas utilizadas por pesquisadores com uma forte base estatística, porém, com o desenvolvimento de *softwares* mais acessíveis a não-técnicos, esse método tem se popularizado ^{99,229}. No entanto, diversos desafios conceituais existem para a condução e reporte de NMA, os quais devem ser considerados por clínicos e pesquisadores que leem essas publicações científicas ^{17,147}. Primeiramente, a apresentação dos resultados da NMA não é tão simples e direta como nas meta-análises convencionais ^{215,230}. A validade da NMA depende de pressupostos subjacentes a essa técnica para evitar desequilíbrio na distribuição de variáveis modificadoras de efeito (*effect modifiers*) entre as diferentes comparações diretas entre tratamentos, independentemente da estrutura espacial da rede ^{17,20}.

Estudos prévios demonstraram que os métodos de síntese, análise e apresentação de resultados das NMA, incluindo a representação da estrutura da rede e outros diagramas, ainda precisam ser aperfeiçoados ^{153,154,186}. Isso é ainda mais relevante considerando que a estrutura das redes parece ter influência nos resultados finais das NMA. Salanti et al (2008) ¹⁵², ao investigar 18 diferentes NMA, demonstraram que redes em formato de estrela (*star shaped networks*) ou próximas a esse padrão, apresentam apenas um comparador comum (tipicamente placebo ou tratamento não ativo). Esse padrão sugere um viés de preferência dos tratamentos (p. ex. viés de publicação, ausência de dados de desfecho), com forte ou ubíqua evitação de comparações *head-to-head* de tratamentos ativos ^{167,231}, o que deve ser cuidadosamente interpretado.

Em nossas análises foi possível reproduzir somente 35% do total de diagramas de rede de NMA encontradas na revisão sistemática. Parte deste problema se deve à ausência do diagrama de rede no artigo ou mínima descrição da geometria, como recomendado pela declaração PRISMA-NMA. Outra parte dos diagramas de rede,

apesar de cumprirem, mesmo que minimamente, com os itens do *checklist* PRISMA-NMA, falharam em detalhar informações sobre o gráfico (p. ex. quantidade de estudos por aresta), o que impossibilitou sua replicação. Isso demonstra a necessidade de uma revisão mais aprofundada dos itens do PRISMA-NMA para melhor padronizar o reporte dos estudos, exigindo que autores forneçam um conjunto mínimo de parâmetros e métricas de geometria de rede que permitam sua adequada reprodução.

Como demonstrado a partir da reprodução dos diagramas de rede, a representação gráfica da NMA provê um formato acessível e de fácil compreensão das evidências disponíveis, de como a informação flui indiretamente, a contribuição de cada intervenção ou tratamento, e as lacunas de evidência na literatura ^{98,224}. Em geral, quanto mais tratamentos e estudos incluídos na rede, mais clinicamente informativa a rede se apresenta ⁹⁸. No entanto, grandes redes formadas por poucos estudos geram, com frequência, evidências imprecisas e podem apresentar inconsistências; enquanto que redes menores, apesar de conterem (em teoria) menos evidência, podem ser mais representativas para determinado cenário, principalmente se estiverem melhor conectadas ¹²⁰. Por esta razão, o diagrama de rede unicamente não é suficiente para fornecer de maneira completa e transparente uma visão das evidências disponíveis. Pequenas modificações na estrutura geométrica das redes de NMA podem também impactar na evidência final e consequentemente na interpretação dos resultados e transposição à prática. Logo, para além do tamanho da rede, a descrição dos parâmetros e métricas de geometria da rede é útil como informação suplementar aos demais resultados da NMA ²¹⁴, especialmente para distinção de NMA similares, como demonstrado em nossas análises de sensibilidade. Ademais, a descrição apropriada da geometria de redes pode embasar as análises estatísticas da NMA, guiar a exploração de inconsistências na rede e estimativas adicionais e apoiar recomendações para futuros ensaios clínicos, se necessário ²³².

Após testar as 11 métricas propostas, nós sugerimos que, para além do reporte dos três parâmetros fundamentais da rede (número de ‘nós’, ‘arestas’ e ‘número de estudos por aresta’), outras quatro métricas sejam incorporadas nos reportes futuros de NMA: ‘densidade’, ‘porcentagem de comparador comum’, ‘espessura mediana’ (com intervalo interquartil) e ‘porcentagem de arestas fortes’.

‘Densidade’ é uma medida de conectividade do gráfico que revela quantas arestas são necessárias para completar a rede ^{210,211}. No entanto, em duas diferentes redes de NMA com mesmo número de nós e arestas, a densidade será idêntica. Essa métrica não é influenciada pela disposição tridimensional da rede e não depende do tamanho da mesma. Nesse caso, uma métrica complementar – ‘porcentagem de comparador comum’ – é útil para melhor ilustrar a estrutura da rede. Essa métrica fornece o número de nós com apenas uma conexão (‘pontas soltas’ ou *loose-ends*) na rede, que representam intervenções pouco comparadas na literatura e poderiam ser mais bem investigadas. Por outro lado, os resultados para ‘distância média entre caminhos’ demonstraram ser pouco conclusivos para NMA. Essa métrica é comumente utilizada em análise social de redes para avaliar a distância entre dois objetos no gráfico ²¹⁷. Entretanto, para NMA, a distância média entre todas as intervenções não corresponde ao número de ‘pontas soltas’ ou ausência de arestas. Redes com o mesmo número de nós, arestas e ‘pontas soltas’ podem apresentar diferentes valores de distância média de acordo com sua estrutura tridimensional. Dentre as métricas avaliando o ‘peso’ da evidência, demonstrou-se que ‘grau médio ponderado’ também pode ser inconclusivo, uma vez que seus resultados são o dobro daqueles obtidos com ‘espessura média’. Isso ocorre porque a primeira métrica descreve a quantidade de estudos por conexão, enquanto a segunda mostra o número de estudos por aresta. O ‘grau médio’ e ‘grau médio ponderado’ são comumente utilizadas em análises sociais de redes para reportar arestas positivas e negativas e suas relações ^{216,218}. No entanto, uma vez que NMA não tem arestas direcionadas (positivas ou negativas), sugerimos o reporte de ‘espessura mediana’ – uma vez que essa inclui uma medida de dispersão – junto com valores de ‘porcentagem de arestas fortes’. Essa última métrica parece razoavelmente acessível para cálculo e de fácil interpretação, tendo a capacidade de incluir o ‘peso’ da evidência nas arestas da rede.

Para além do reporte desses parâmetros e métricas de geometria de rede para NMA, a interpretação dos diagramas pode ser facilitada com uso de diferentes técnicas de desenho ou apresentação²³³. Por exemplo, cores diferentes entre arestas que representam diferentes níveis de comparação (p. ex. diferentes riscos de viés ou níveis de evidência) podem ser usadas. A quantidade de evidência também pode ser ponderada pelos nós da rede, sendo seu tamanho proporcional à população (amostra)

dos estudos para determinada intervenção ou tratamento ²¹³. Existem diversas ferramentas gráficas para o desenho do diagrama de rede e cálculo de métricas de geometria ^{108,109}. Ademais, *softwares* como R, STATA, WinBUGS, que são comumente utilizados para condução da NMA, também podem ser programados para realizar os diagramas e gráficos de rede, bem como para calcular as métricas e melhorar o reporte dos resultados ^{107,124,137,139}.

O presente estudo tem algumas limitações. Foram incluídas apenas NMA de intervenções farmacológicas como continuação da revisão sistemática já conduzida (ver Capítulos 2 e 3), sendo que os resultados aqui obtidos não devem ser automaticamente extrapolados para outros cenários. Outras métricas de geometria de redes existem na literatura, porém, foram adaptadas e testadas aquelas mais próximas à realidade das NMA e acessíveis para os leitores desse tipo de estudo (em termos de cálculo e interpretação). Os limites de consenso de Bland-Altman são utilizados, em geral, para avaliar diferenças em variáveis com distribuição normal; porém, a literatura demonstra que este teste também pode ser aplicado a dados não-normais sem impacto significativo no resultado final ^{226,227}.

4.6 CONCLUSÃO

Após a adaptação e testes de 11 métricas simples de geometria de rede, sete delas demonstraram ser úteis para descrição da estrutura das redes de NMA, contribuindo para a interpretação da evidência final e reprodutibilidade do estudo. Guias e recomendações de condução e reporte de NMA deveriam exigir a apresentação da estrutura da rede (diagrama ou gráfico) e uma descrição completa da mesma com base nessas métricas. Editores e revisores de revistas científicas deveriam também assegurar que esses itens sejam cumpridos antes da publicação dos estudos.

CAPÍTULO 5 – ESTUDOS DE CASO COM META-ANÁLISES EM REDE

Publicados em:

Tonin FS, Steimbach LM, Borba HH, Sanches AC, Wiens A, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F. Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. J Pharm Pharmacol. 2017 Dec;69(12):1672-1683.

Tonin FS, Wiecek E, Torres-Robles A, Pontarolo R, Benrimoj SCI, Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. An innovative and comprehensive technique to evaluate different measures of medication adherence: The network meta-analysis. Res Social Adm Pharm. 2018 May 19.

5 EXEMPLOS DE APLICAÇÃO DAS META-ANÁLISES EM REDE

5.1 INTRODUÇÃO

O aprimoramento contínuo dos métodos estatísticos e rápida disseminação das NMA na literatura científica têm contribuído para síntese de evidências em saúde, apesar de ainda existirem algumas lacunas com relação ao reporte adequado dos resultados (p. ex. gráficos e geometrias de rede, descrição das diferenças estatísticas entre tratamentos e ranqueamentos) e aplicação dessa técnica para tomada de decisões clínicas e políticas (transposição das evidências para a prática) ^{98,123,154,191}.

Nos cinco últimos anos, modelos estatísticos têm sido propostos para incorporar diferentes tipos de evidência nas redes de NMA ¹⁷², incluindo por exemplo ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais (de mundo real): (i) dados incluídos como *pooling naïve* (ou seja, não os diferenciando dos dados provenientes de ensaios clínicos randomizados); (ii) dados incorporados como informação *a priori* no modelo Bayesiano; (iii) modelo hierárquico de três níveis com um nível adicional de incerteza para a inclusão de diferentes desenhos de estudos ^{234,235}. Adicionalmente, outros modelos têm sido desenvolvidos para incorporação de dados a nível individual (paciente), a fim de contabilizar os potenciais efeitos modificadores (*effect modifiers*) com maior precisão ^{236,237}.

Com isso, a condução de NMA tem se expandido para outras áreas de pesquisa, incluindo avaliação de tratamentos tanto para condições clínicas prevalentes ²³⁸⁻²⁴² como para doenças raras ou negligenciadas ²⁴³⁻²⁴⁵, e indo além das comparações de intervenções farmacológicas ou classes de medicamentos ^{246,247}. Estudos avaliando diferentes regimes e doses terapêuticas de medicamentos ²⁴⁸⁻²⁵⁰, bem como redes comparando o efeito de outras tecnologias em saúde (p. ex. métodos diagnósticos, cirurgias, biomarcadores) ²⁵¹⁻²⁵⁴, ou ainda incorporando terapias alternativas ou complementares (p. ex. acupuntura, medicina chinesa, vitaminas/minerais), têm sido realizados ²⁵⁵⁻²⁵⁹.

Porém, mesmo quando há evidência comparativa dos tratamentos a partir de uma NMA, sucede-se o desafio de transferir os resultados sintetizados para a prática, seja ela a escolha do melhor tratamento junto ao paciente ou a decisão sobre a

incorporação de uma tecnologia em determinado cenário de saúde. A principal dificuldade aqui encontra-se em ponderar os riscos e benefícios do tratamento, especialmente quando múltiplas alternativas estão disponíveis no mercado. Para isso, deve-se conhecer o perfil clínico (eficácia/efetividade, segurança, tolerabilidade), humanístico (impacto na qualidade de vida do paciente) e econômico (custos diretos e indiretos) dos tratamentos existentes para cada cenário. Por esta razão, outras abordagens e análises têm sido combinadas com as NMA para a avaliação de tecnologias em saúde a fim de permitir melhores tomadas de decisão ^{69,132,229}.

As análises ou modelos de custo-efetividade (*cost-effectiveness analysis* - CEA), por exemplo, são uma avaliação microeconômica comparativa que estimam os custos e efeitos (resultados) de tecnologias em saúde para determinado cenário, apresentando uma conclusão, geralmente em forma de razão de custo-efetividade incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* - ICER), definida como a diferença de custo entre duas intervenções dividida pela diferença dos seus efeitos ou resultados em saúde. O uso de NMA com CEA tem se mostrado uma técnica viável para ATS, capaz de reduzir a incerteza e aumentar a consistência metodológica em torno das principais medidas de custo-efetividade, principalmente quando comparado com o uso de outras fontes de informação, como meta-análises convencionais ^{260,261}.

Já as análises de valor da informação (*value of information analysis* - VOI) são um tipo de abordagem sistemática para medir a incerteza de decisão e avaliar se há evidência suficiente para apoiar o uso de novas tecnologias. Essa técnica se baseia na noção de que a informação é valiosa, porque reduz o custo esperado de tomar decisões erradas sob incerteza. A combinação de VOI e dados provenientes de NMA é capaz de melhorar a eficiência de pesquisas sobre a efetividade comparativa de intervenções e auxiliar na determinação de prioridades para futuros estudos utilizando todas as evidências disponíveis na literatura ^{262,263}.

As análises de decisão multicritério (*multicriteria decision analysis* - MCDA), das quais se destaca a análise estocástica multicritério de aceitabilidade (*stochastic multicriteria acceptability analysis* - SMAA), são uma estrutura formal para análise de problemas complexos de decisão envolvendo *trade-off* entre simultâneos critérios ou desfechos (p. ex. eficácia, segurança, tolerabilidade) de tecnologias em saúde ^{264,265}. A SMAA permite a aplicação de “preferências” (um tipo de ordenação) qualitativas ou

quantitativas para os diferentes critérios ou desfechos, possibilitando um julgamento transparente e holístico da relação benefício-risco relativa de cada tratamento em diferentes cenários. Benefício é usualmente referido como um efeito potencial que move a condição clínica do paciente da doença em direção à saúde. Pelo contrário, risco é o efeito potencial que move a condição do paciente da saúde à doença ^{266,267}. Assim, essa técnica pode incorporar as evidências obtidas de uma NMA, com preferências desconhecidas ou parcialmente conhecidas dos critérios, para transmitir resultados finais do perfil de cada um dos tratamentos ²⁶⁸.

Nesse contexto, para contribuir com a literatura científica e melhor ilustrar a usabilidade das NMA em diferentes cenários de comparações de intervenções (sejam elas de qualquer natureza), ou ainda combinada com outras ferramentas de ATS, é importante que estudos metodológicos sejam continuamente realizados.

5.2 OBJETIVOS

Conduzir estudos (exemplos) para demonstrar a possibilidade de aplicação das meta-análises em rede em diferentes cenários

- Realizar uma NMA avaliando diferentes tipos de formulação de um mesmo medicamento (intervenção farmacológica);
- Incorporar os dados obtidos na NMA de diferentes tipos de formulação em um modelo MCDA de benefício-risco;
- Analisar diferentes cenários MCDA com preferências desconhecidas ou parcialmente conhecidas a partir de critérios de eficácia e segurança;
- Testar a aplicabilidade de NMA para comparar diferentes intervenções não-farmacológicas complexas para aumento da adesão terapêutica dos pacientes;
- Avaliar a confiabilidade do uso de NMA para avaliar diferentes medidas de adesão terapêutica de intervenções complexas.

5.3 ESTUDO 1: COMPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

5.3.1 Introdução

A anfotericina B (AB) é uma das primeiras linhas de tratamento para infecções fúngicas invasivas (IFI) suspeitas ou confirmadas (provadas), especialmente em pacientes em estado crítico de saúde ²⁶⁹⁻²⁷¹. Apesar de décadas de uso clínico, a resistência adquirida à AB não é frequente ^{272,273}. No entanto, quando convencionalmente formulado como AB desoxicolato, esta terapia é responsável por muitos eventos adversos, incluindo febre, náuseas, vômitos, calafrios, e efeitos considerados mais graves como anemia, insuficiência renal e nefrotoxicidade ^{274,275}. Esses dois últimos são importantes eventos que afetam mais da metade dos pacientes tratados com AB. Uma vez instalada, a nefrotoxicidade pode levar os pacientes à falha renal grave, que pode aumentar as taxas de óbito em até três vezes quando comparadas aos quadros comuns de IFI ²⁷⁶⁻²⁷⁹.

A fim de reduzir esses efeitos, grandes esforços foram feitos para criar novas formulações de AB. As formulações de AB complexo lipídico (AB *lipid complex* - ABLC), dispersão coloidal AB (AB *coloidal dispersion* - ABCD) e lipossomal (*liposomal* AB - LAB) foram aprovados pelo órgão regulamentar norte-americano *Food and Drug Administration* (FDA) em 1995, 1996 e 1997, respectivamente. Estas formulações demonstraram um melhor perfil de segurança, com eventos adversos reduzidos quando comparadas a AB convencional ^{275,280,281}. No entanto, o alto custo associado às formulações à base de lipídeos é um fator limitante ao seu uso na prática ²⁸²⁻²⁸⁴. Outra alternativa terapêutica e de baixo custo é a infusão de AB convencional combinada com Intralipid®, uma emulsão gordurosa para nutrição parenteral, que possibilita a redução dos efeitos adversos da AB ^{285,286}.

Nesse contexto, a fim de orientar a tomada de decisão em saúde, estudos têm comparado os efeitos dessas formulações de AB com base lipídica. Em 2013, Messori et al. ²⁸⁷ realizaram uma meta-análise indireta comparando AB convencional com LAB e AB-Intralipid. Os autores concluíram que as formulações lipídicas apresentam um perfil de segurança melhor que a AB convencional, embora não tenham encontrado uma diferença estatisticamente significativa entre as formulações. Já Johansen et al.

(2014) ²⁸², utilizando meta-análises convencionais, compararam todas as formulações com base lipídica *versus* a AB convencional em pacientes neutropênicos com câncer, porém não encontraram grandes diferenças entre as formulações, afirmando que estudos comparativos maiores são necessários para produzir uma conclusão mais robusta. Recentemente, uma avaliação meta-analítica convencional do uso de AB em pacientes com IFI (n=2677) demonstrou que as formulações com base lipídica são significativamente mais seguras do que a convencional e com similar perfil de eficácia ²⁸⁸. Ou seja, a literatura ainda carece de evidências mais consistentes e menos conflitantes da relação benefício-risco de todas as formulações de AB. Assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma NMA abrangente, incluindo MCDA, para comparar a eficácia e a segurança de todas as formulações AB disponíveis, compreendendo AB-Intralipid, para tratar pacientes com IFI suspeita ou confirmada.

5.3.2 Métodos

5.3.2.1 Delineamento da pesquisa

Esta pesquisa consistiu em uma revisão sistemática com análises estatísticas, parte de um projeto maior sobre o uso de AB ²⁸⁸, sendo executada de acordo com as recomendações PRISMA e da *Cochrane Collaboration* ^{9,56} sob número de registro na plataforma PROSPERO CRD42016035347.

5.3.2.2 Busca e critérios de elegibilidade

Foram conduzidas buscas sistemáticas sem limites de tempo ou idioma nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, *Web of Science* e Scielo (atualizadas em junho de 2016). Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e em bases de registro de estudos (clinicaltrials.gov) também foram realizadas. A estratégia de busca completa está apresentada em APÊNDICE III.

Apenas estudos do tipo ensaio clínico randomizado *head-to-head* com pacientes (qualquer idade e sexo) com imunossupressão em qualquer grau que pudesse levar a IFI foram incluídos. Os tratamentos e comparadores avaliados foram qualquer formulação de AB (convencional, ABCD, ABLC, AB-Intralipid ou LAB) em qualquer dose ou regime terapêutico (fixo ou flexível). Pacientes imunossuprimidos foram definidos como aqueles tratados em unidade de terapia intensiva, pacientes com câncer, neutropenia ou febre de origem desconhecida ou aqueles infectados por *human immunodeficiency virus* (HIV) ou infecções fúngicas susceptíveis a desenvolvimento de IFI.

Dois pesquisadores avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos dos artigos para identificar registros irrelevantes. Em uma segunda etapa, artigos de texto completo foram avaliados independentemente por esses dois pesquisadores para identificar qualquer um dos seguintes critérios de exclusão: ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais, intervenções diferentes das formulações de AB (outras terapias antifúngicas), inclusão de indivíduos menores de 18 anos, diferentes indicações de tratamento, e ensaios em caracteres não-Romanos. Discrepâncias foram conciliadas em uma reunião de consenso com auxílio de um terceiro pesquisador. Os estudos incluídos foram avaliados quanto à qualidade por meio de dois instrumentos: *Jadad Score* e a ferramenta de risco de viés da *Cochrane Collaboration*^{9,67}.

5.3.2.3 Extração e síntese de dados

Os seguintes dados foram coletados dos estudos incluídos por dois revisores independentes: características basais do ensaio clínico (p. ex. autores, ano de publicação, país de condução, tamanho amostral, condição clínica dos pacientes, duração do estudo); aspectos metodológicos (desenho do estudo); resultados dos tratamentos para os desfechos clínicos: (1) eficácia, considerando “cura” como remissão, ou seja, resposta clínica ou terapêutica completa ou ausência de crescimento microbiano nas amostras testadas; (2) segurança, avaliada com base na incidência de eventos adversos, especialmente nefrotoxicidade (definida como uma

duplicação de valor de creatinina sérica), toxicidade relacionada com a infusão do tratamento (p. ex. calafrios, febre) e morte; (3) tolerabilidade, avaliada com base em descontinuação do tratamento por qualquer razão.

NMA, uma para cada um dos desfechos de interesse, foram conduzidas. Para obtenção das medidas de efeito comparativas entre as intervenções, *framework* Bayesiano (sem informação prévia) com modelo de efeito aleatório baseado em simulações de MCMC foi utilizado. Um parâmetro comum de heterogeneidade foi assumido para todas as comparações. Um modelo de consistência foi construído para cada NMA, e os tamanhos dos efeitos relativos dos tratamentos foram calculados como OR e reportados com seus CrI de 95%. Optou-se por OR como medida de efeito por ser fundamentalmente simétrica e minimizar a heterogeneidade entre estudos. Para aumentar a precisão estimada dos tamanhos de efeito relativos das comparações e para contabilizar adequadamente as correlações entre os estudos com múltiplos braços, foram criadas probabilidades de classificação (ranqueogramas) envolvendo as cinco formulações de AB. Essas probabilidades de classificação basearam-se na localização, disseminação e sobreposição da distribuição posterior dos efeitos relativos do tratamento e, juntamente com os tamanhos dos efeitos, permitem que melhores conclusões sejam tiradas do modelo ^{131,220}. Para estimar a robustez das redes, a inconsistência, definida como a diferença entre a evidência direta e indireta agregada para uma comparação particular, foi avaliada usando a análise *node-splitting*. Nessa análise, a evidência em um nó específico (o nó de divisão) é testada. Valores de $p < 0,05$ revelam inconsistências significativas na rede, que devem ser averiguadas ^{124,125,289}. Todas as análises foram realizadas no *software* Addis versão 1.16.6 (<http://drugis.org/addis>) ^{134,290}. Adicionalmente, foram aplicadas as métricas de rede propostas no capítulo anterior à todas as redes formadas no presente estudo.

5.3.2.4 Análise de decisão multicritério

A fim de fornecer uma avaliação da relação benefício-risco das cinco diferentes formulações de AB para tratamento de pacientes com IFI, modelos MCDA

utilizando SMAA foram construídos considerando um critério de benefício (eficácia do tratamento medida como cura ou remissão) e cinco critérios de risco (febre, calafrios, nefrotoxicidade, morte e descontinuação do tratamento). Um modelo geral sem preferências prévias (ou seja, sem uma ordenação de importância para os critérios) e modelos com preferências estabelecidas dos critérios (diferentes cenários) foram construídos no *software* Addis versão 1.16.6, utilizando MCMC e com base nos resultados obtidos nas NMA para os diferentes desfechos.

5.3.3 Resultados

Após a exclusão dos registros duplicados, foram identificados 5050 estudos nas bases de dados eletrônicas, sendo 5017 considerados irrelevantes à pesquisa durante o processo de triagem. Oito estudos foram excluídos após leitura na íntegra dos artigos, resultando em 25 ensaios clínicos randomizados para extração de dados e análise (FIGURA 5.1).

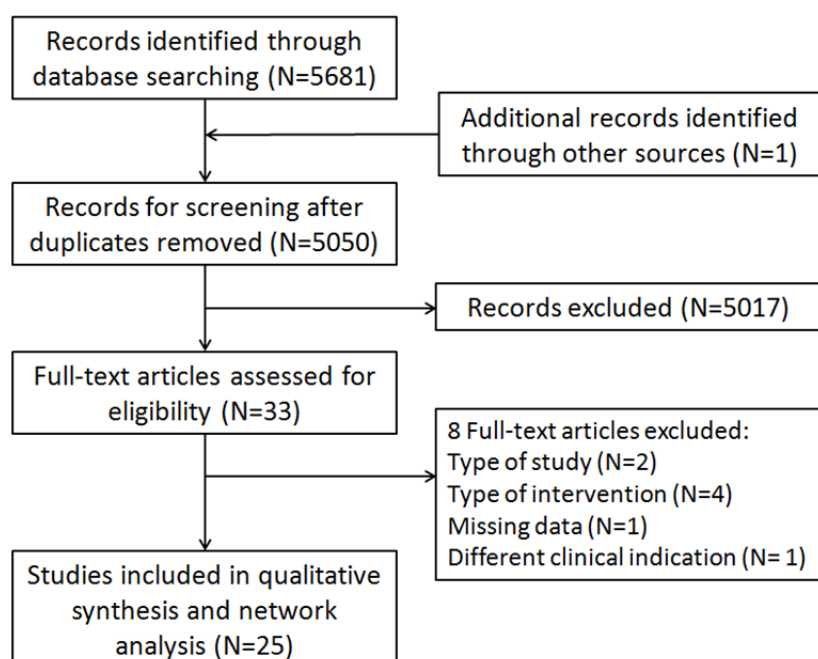


FIGURA 5.1 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DO CASO 1
FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

Esses 25 estudos (n=2996 pacientes) foram publicados entre 1992 e 2012, com 40% deles sendo conduzidos nos Estados Unidos da América. Todos os pacientes foram diagnosticados com condições de imunossupressão (câncer/leucemia, HIV, febre de origem desconhecida, infecções fúngicas gerais), sendo 65% do sexo masculino. Ao menos uma dose de qualquer formulação de AB foi administrada aos pacientes, com durações de tratamento variando de 1 a 357 dias. Dentre os 25 estudos, 23 deles utilizaram AB convencional como comparador. Onze estudos avaliaram LAB; nove utilizaram AB-Intralipid; quatro avaliaram ABLC e três utilizaram ABCD. As doses de cada formulação foram similares entre estudos, sendo essas clinicamente utilizadas na prática: 0,7–1,5 mg/kg por dia para AB convencional e AB-Intralipid; 3,0–5,0 mg/kg/dia para LAB; 1,5–5,0 mg/kg por dia para ABLC; e 4,0–6,0 mg/kg/dia para ABCD. Outras características dos ensaios clínicos estão sumarizadas na TABELA 5.1.

A qualidade metodológica dos estudos foi considerada moderada, com mediana de 3,5 (variando de 1 a 5) no *Jadad Score*. Todos os estudos pontuaram positivamente no quesito randomização e descreveram adequadamente a perda ou descontinuação de pacientes. Porém, apenas 28% dos estudos foram duplo-cegos. A avaliação de risco de viés (ver FIGURAS 5.2 e 5.3), demonstrou, no geral, baixo risco de viés para os estudos. Os domínios de cegamento dos pacientes e de avaliadores de desfecho apresentaram estudos com alto risco de viés. Mais de 70% dos ensaios clínicos foram patrocinados pela indústria farmacêutica ou apresentaram conflitos de interesse.

TABELA 5.1 - CARACTERÍSTICAS BASAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Autor, ano	País	N	Intervenção	Controle	Diagnóstico	Duração da terapia (dias)	Idade (anos)	Homens %	Jadad Score
Barquist, 1999 ²⁹²	EUA	27	Intralipid	AB Convencional	IF em UTI	-	45 / 45 ^b	-	2
Bodhe, 2002 ²⁹³	India	39	LAB	AB Convencional	IF e IFI	21 – 56 ^a	0 – 65 ^a	54	2
Bowden, 2002 ²⁹⁴	EUA, Canada	174	ABCD	AB Convencional	IFI	1 – 357 ^a	0 – 81 ^a	50	4
Caillot, 1994 ²⁹⁵	França	42	Intralipid	AB Convencional	FOD e IF	8 – 12 ^a	52 ^c	83	2
Chavanet, 1992 ²⁸⁵	França	22	Intralipid	AB Convencional	HIV e IF	5	35 ^c	91	3
Fleming, 2001 ²⁹⁶	EUA	75	ABLC	LAB	FOD e IF	10 ^c	58 ^c	-	3
Hamil, 2010 ²⁹⁷	EUA, Canada	267	LAB	AB Convencional	HIV e IFI	1 – 11 ^a	39 ^c	89	5
Jadhav, 2012 ²⁹⁸	India	65	LAB	AB Convencional	Leucemia e IF	16 ^c	18 ^c	-	3
Johson, 2002 ²⁹⁹	EUA	73	LAB	AB Convencional	HIV e IFI	14	16 – 68 ^a	88	5
Joly, 1996 ³⁰⁰	França	90	LAB	AB Convencional	HIV e IFI	26 ^d	21 / 68 ^b	58	3
Leenders, 1997 ³⁰¹	Holanda	28	LAB	AB Convencional	HIV e IFI	21	28 – 55 ^a	-	3
Leenders, 1998 ³⁰²	Holanda	66	LAB	AB Convencional	FI	2 – 149 ^a	18 – 74 ^a	24	3
Moreau, 1992 ³⁰³	França	32	Intralipid	AB Convencional	Câncer, neutropenia	11 ^c	21 – 70 ^a	63	1
Nath, 1999 ³⁰⁴	Australia	130	Intralipid	AB Convencional	Leucemia e IF	7 ^c	0 – 18 ^a	79	3
Nucci, 1999 ³⁰⁵	Brasil	61	Intralipid	AB Convencional	IF or IFI	-	1 – 67 ^a	62	2
Pascual, 1995 ³⁰⁶	Espanha	20	Intralipid	AB Convencional	Câncer, IF	7 ^c	45 ^c	65	2
Prentice, 1997 ³⁰⁷	Escócia	338	LAB	AB Convencional	FOD e neutropenia	-	-	59	3
Sandler, 2000 ³⁰⁸	EUA	49	ABCD	AB Convencional	FOD e neutropenia	7 – 14 ^a	7 ^c	59	3
Schöffski, 1998 ³⁰⁹	Alemanha	51	Intralipid	AB Convencional	FOD e neutropenia	-	44 ^c	69	3
Sharkey, 1996 ³¹⁰	EUA	55	ABLC	AB Convencional	HIV e IFI	42	36 ^c	93	2
Sorkine, 1996 ²⁸⁶	Israel	60	Intralipid	AB Convencional	IF em UTI	-	21-78 ^a	53	2
Subirá, 2004 ³¹¹	Espanha	105	ABLC	AB Convencional	FOD e neutropenia	3 – 24 ^a	46 ^c	53	3
Walsh, 1999 ³¹²	EUA	687	LAB	AB Convencional	FOD e neutropenia	11 ^c	42 ^c	50	5
White, 1998 ³¹³	EUA	196	ABCD	AB Convencional	FOD e neutropenia	8 ^c	-	80	5
Wingard, 2000 ²⁷⁷	EUA	244	ABLC	LAB	FOD e neutropenia	7 ^c	42 ^c	53	5

ABCD: anfotericina B dispersão coloidal; ABLC: anfotericina B complexo lipídico; AB Convencional: anfotericina B convencional; LAB: anfotericina B lipossomal; Intralipid: anfotericina B em Intralipid; UTI: unidade de terapia intensiva; IF: infecção fúngica; IFI: infecção fúngica invasiva; HIV: *human immunodeficiency virus*; FOD: febre de origem desconhecida; (a) Dados apresentados como mínimo e máximo geral; (b) Dados apresentados como mediana para cada grupo; (c) Dados apresentados como média geral entre grupos

FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

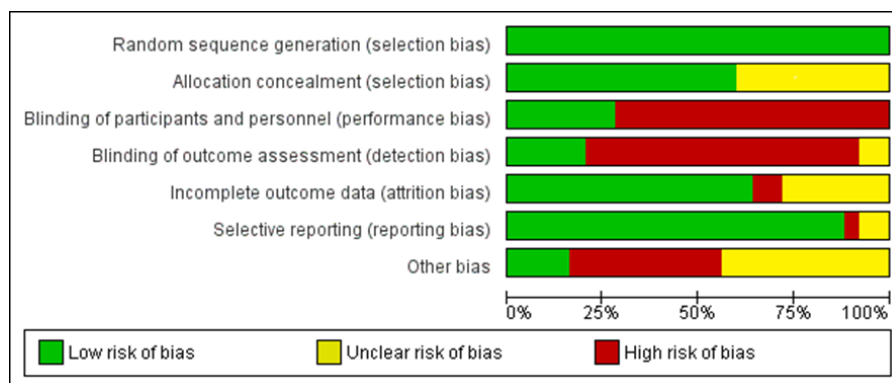


FIGURA 5.2 – AVALIAÇÃO GERAL DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO CASO 1
 FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

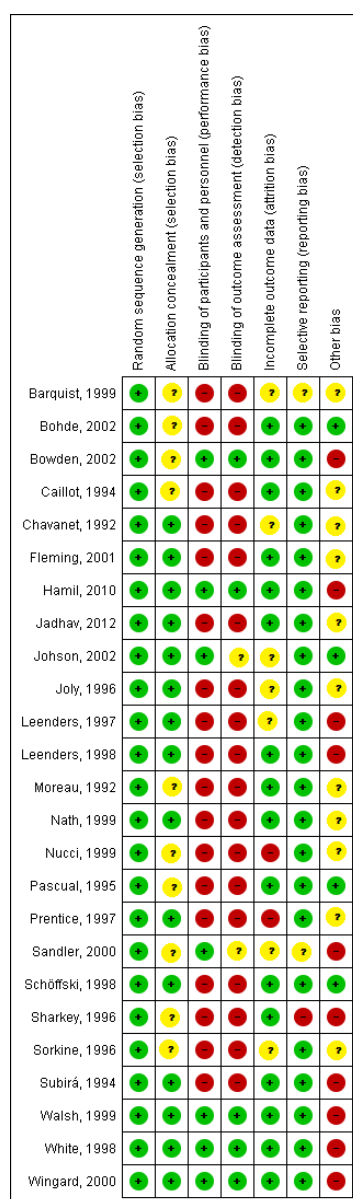


FIGURA 5.3 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS POR DOMÍNIO PARA CADA ESTUDO INCLUÍDO NO CASO 1
 FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

Seis redes, uma para cada desfecho de interesse (eficácia como cura, quatro eventos adversos mais reportados (febre, calafrios, nefrotoxicidade, morte) e tolerabilidade como descontinuação do tratamento por qualquer causa) foram construídas, como demonstrado na FIGURA 5.4. A descrição completa das métricas das redes formadas encontra-se embaixo da figura. Todas as redes foram compostas por 5 nós e 5 arestas, apresentando uma densidade de 0,5 e porcentagem de comparador comum de 60%. A quantidade de estudos na rede variou de acordo com o desfecho avaliado (mínimo 9 e máximo 21).

Todas as redes foram consideradas robustas e nenhuma inconsistência foi encontrada (análises de *node-splitting* não demonstraram diferenças substanciais entre evidências direta e indireta, $p > 0,05$), como mostra a FIGURA 5.5.

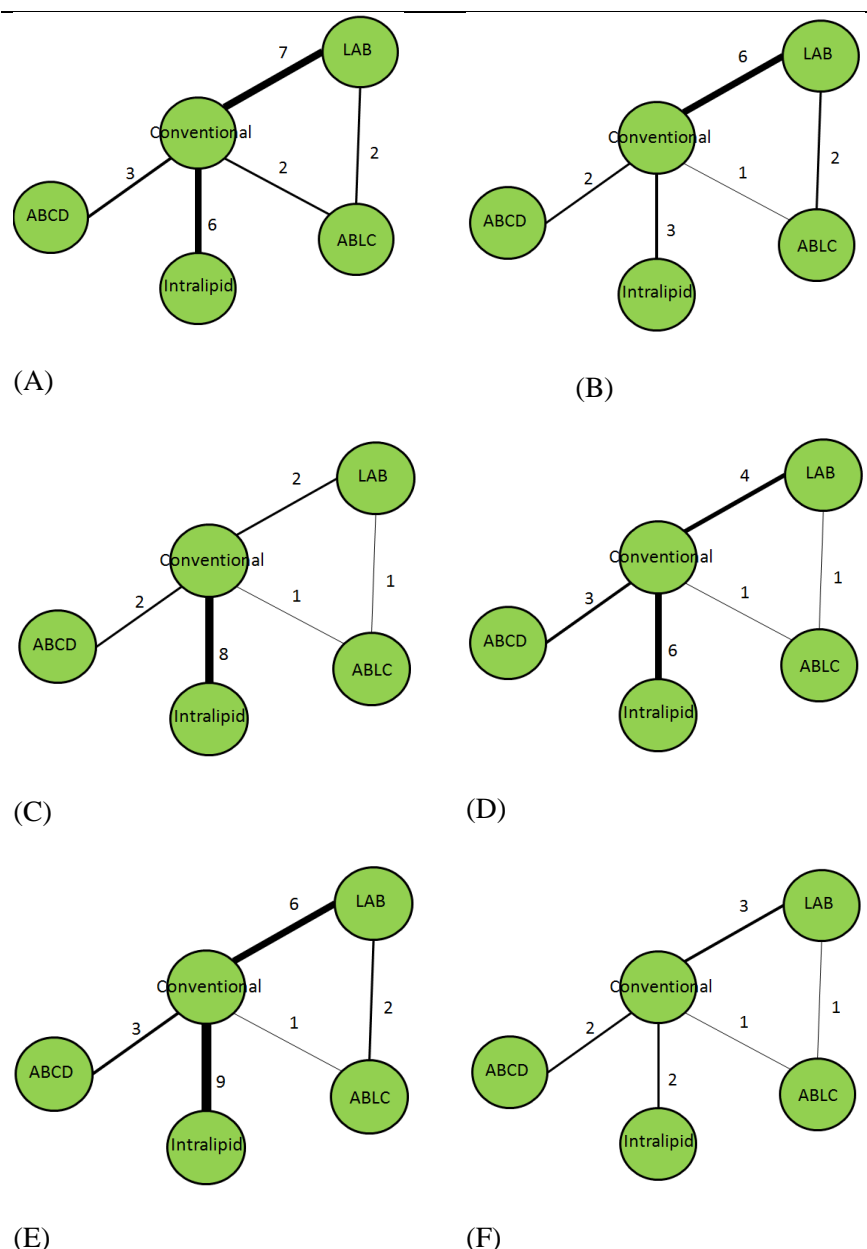


FIGURA 5.4 – DIAGRAMAS DE REDE DE COMPARAÇÃO PARA OS DESFECHOS DE INTERESSE DO CASO 1. (A) Eficácia (cura); (B) Morte; (C) Febre; (D) Calafrios; (E) Nefrotoxicidade; (F) Descontinuação. Comparações diretas estão conectadas por linhas, a espessura das linhas corresponde ao número de estudos incluídos na comparação. Métricas de rede:

(A) Nós: 5; Arestas: 5; Estudos: 20; Densidade: 0,5; Porcentagem de comparador comum: 60%; Porcentagem de arestas fortes: 100%; Espessura mediana: 3,0 [2,0-3,0]

(B) Nós: 5; Arestas: 5; Estudos: 14; Densidade: 0,5; Porcentagem de comparador comum: 60%; Porcentagem de arestas fortes: 80%; Espessura mediana: 2,0 [2,0-3,0]

(C) Nós: 5; Arestas: 5; Estudos: 14; Densidade: 0,5; Porcentagem de comparador comum: 60%; Porcentagem de arestas fortes: 60%; Espessura mediana: 2,0 [1,0-2,0]

(D) Nós: 5; Arestas: 5; Estudos: 15; Densidade: 0,5; Porcentagem de comparador comum: 60%; Porcentagem de arestas fortes: 60%; Espessura mediana: 3,0 [1,0-4,0]

(E) Nós: 5; Arestas: 5; Estudos: 21; Densidade: 0,5; Porcentagem de comparador comum: 60%; Porcentagem de arestas fortes: 80%; Espessura mediana: 3,0 [2,0-6,0]

(F) Nós: 5; Arestas: 5; Estudos: 9; Densidade: 0,5; Porcentagem de comparador comum: 60%; Porcentagem de arestas fortes: 60%; Espessura mediana: 2,0 [1,0-2,0]

FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

(A) Cure				
Node	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
ABLC. LAB	-0.62 (-1.73; 0.46)	-0.16 (-1.46; 1.24)	-0.46 (-1.21; 0.33)	0.55
ABLC. Conventional	-0.44 (-1.64; 0.78)	-0.90 (-2.21; 0.33)	-0.69 (-1.43; 0.13)	0.56
LAB. Conventional	-0.28 (-0.92; 0.36)	0.18 (-1.43; 1.92)	-0.23 (-0.76; 0.30)	0.57
(B) Death				
Node	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
ABLC. LAB	0.13 (-1.35; 1.58)	0.21 (-1.76; 2.08)	0.06 (-1.05; 1.21)	0.94
ABLC. Conventional	0.55 (-1.31; 2.62)	0.46 (-1.05; 2.06)	0.45 (-0.73; 1.65)	0.95
LAB. Conventional	0.39 (-0.20; 1.03)	0.41 (-1.76; 2.71)	0.38 (-0.16; 0.98)	0.99
(C) Fever				
Node	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
ABLC. LAB	0.92 (-1.26; 3.02)	-2.23 (-4.90; 0.55)	-0.24 (-2.41; 1.83)	0.07
ABLC. Conventional	-1.40 (-3.49; 0.90)	1.92 (-0.81; 4.40)	-0.01 (-2.27; 2.08)	0.07
LAB. Conventional	0.89 (-0.65; 2.41)	-2.16 (-5.19; 0.71)	0.22 (-1.55; 1.98)	0.06
(D) Chills				
Node	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
ABLC. LAB	1.18 (-2.21; 4.60)	-1.94 (-6.13; 1.91)	-0.16 (-3.17; 2.60)	0.18
ABLC. Conventional	-0.06 (-3.61; 3.53)	3.06 (-0.77; 7.31)	1.34 (-1.46; 4.26)	0.18
LAB. Conventional	1.88 (0.08; 3.99)	-1.24 (-6.23; 3.79)	1.51 (-0.28; 3.63)	0.19
(E) Nephrotoxicity				
Node	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
ABLC. LAB	-0.26 (-1.17; 0.58)	0.76 (-0.80; 2.41)	-0.06 (-0.90; 0.74)	0.21
ABLC. Conventional	1.81 (0.47; 3.43)	0.91 (-0.11; 1.92)	1.14 (0.34; 2.10)	0.25
LAB. Conventional	1.09 (0.69; 1.73)	2.05 (0.53; 3.86)	1.20 (0.76; 1.81)	0.20
(F) Discontinuation				
Node	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
ABLC. LAB	0.61 (-1.53; 2.78)	1.58 (-1.10; 4.12)	0.98 (-0.46; 2.44)	0.44
ABLC. Conventional	1.35 (-0.89; 3.77)	0.29 (-2.07; 3.05)	0.82 (-0.56; 2.42)	0.43
LAB. Conventional	-0.29 (-1.55; 1.17)	0.68 (-2.30; 3.81)	-0.17 (-1.19; 1.06)	0.41

FIGURA 5.5 – RESULTADOS DA ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA TODOS OS DESFECHOS DO CASO 1

(A) Eficácia (cura); (B) Morte; (C) Febre; (D) Calafrios; (E) Nefrotoxicidade; (F) Descontinuação.

FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

Considerando o desfecho de eficácia (cura reportada como remissão), nenhuma diferença significativa no perfil das formulações de AB foi encontrada. Resultados similares foram observados para o desfecho de morte como evento adverso (FIGURA 5.6a). Para os eventos de febre e calafrios, a formulação AB-Intralipid demonstrou ser mais segura do que AB convencional, com diferenças estatisticamente significativas em ambos os desfechos: OR 0,20 [95% ICr 0,07–0,63] e OR 0,09 [95% ICr 0,01–0,47], respectivamente. AB-Intralipid também foi superior a ABCD, produzindo menos calafrios (OR 0,04 [0,00–0,50]). Para o desfecho de tolerabilidade, AB-Intralipid levou a menos taxas de descontinuação do tratamento do que AB convencional (OR 0,09 [0,00–0,92]) (FIGURA 5.6b e 5.6c). Com relação à nefrotoxicidade, todas as formulações a base lipídica (ABCD, ABLC, LAB e AB-Intralipid) apresentaram-se estatisticamente mais seguras do que a AB convencional. Nenhuma outra diferença foi observada entre as formulações (FIGURA 5.6).

Todas as formulações foram ordenadas de acordo com a probabilidade de desencadear cada um dos desfechos (FIGURA 5.7). Exceto para cura e morte, a formulação AB-Intralipid foi considerada a melhor opção terapêutica (primeira no ranqueamento) para os casos de nefrotoxicidade, febre, calafrios e descontinuação do tratamento. A formulação de AB convencional foi posicionada como última opção terapêutica em termos de eficácia (64% de chance) e nefrotoxicidade (98%). ABCD foi associada com mais febre e calafrios (49% e 80%, respectivamente) e LAB com mais casos de descontinuação de tratamento (48%).

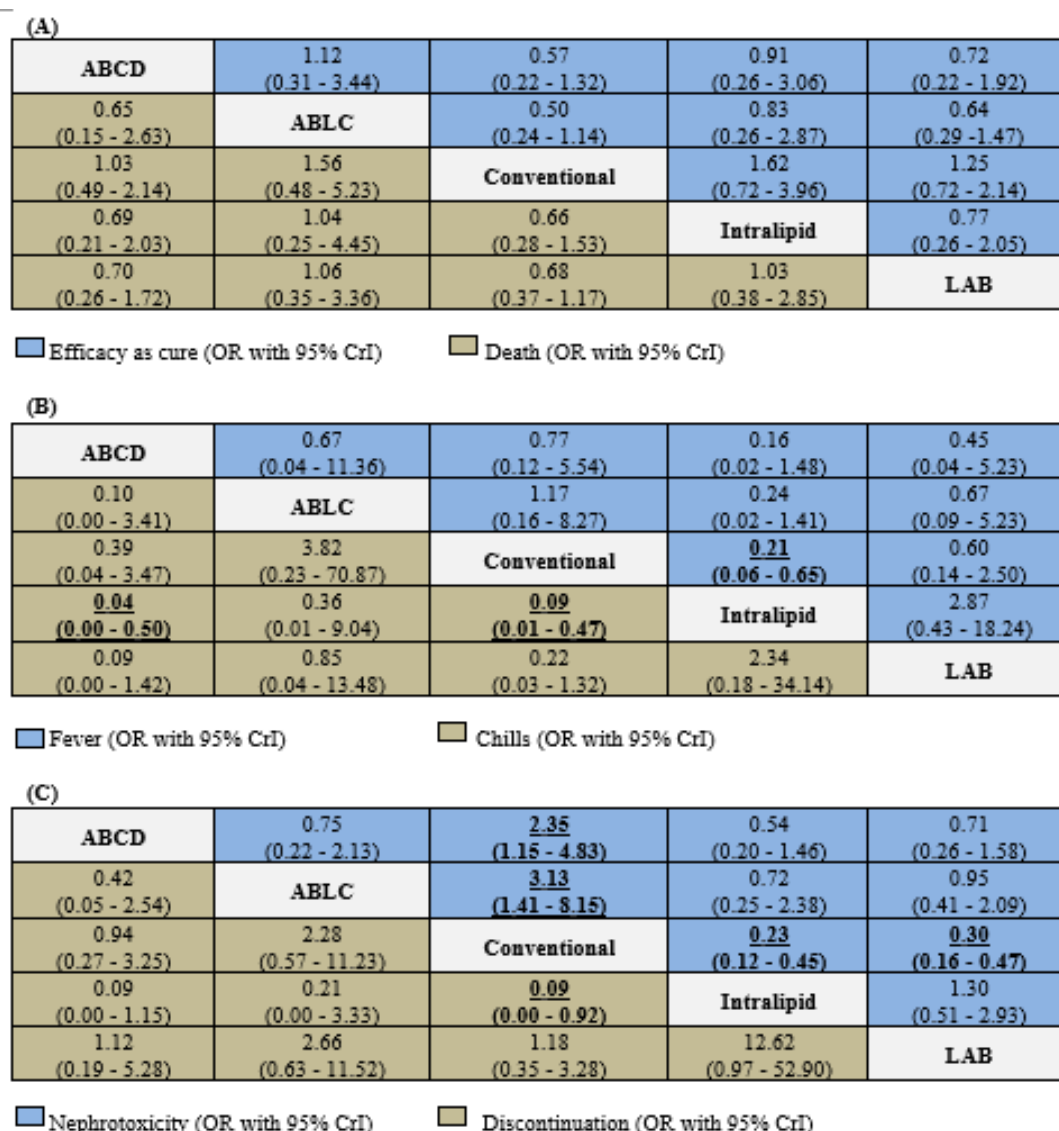


FIGURA 5.6 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES PARA CADA DESFECHO DO CASO 1

(A) Eficácia (cura) e morte; (B) Febre e calafrios; (C) Nefrotoxicidade e descontinuação. Tratamentos estão ordenados alfabeticamente. Comparações devem ser lidas da esquerda para direita (p. ex. tratamento 1 *versus* tratamento 2). As estimativas de efeito (em *odds ratio* – OR), entre cada comparação estão na célula entre linha e coluna de tratamento. Para todos os desfechos, valores de OR menores do que 1 favorecem a ocorrência do desfecho no tratamento 1. Valores superiores a 1 favorecem a ocorrência do desfecho no tratamento 2. Resultados significativos estão destacados.

FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

(A) Efficacy as cure						(B) Death					
Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5
ABLC	0.44	0.29	0.19	0.05	0.03	ABLC	0.39	0.21	0.14	0.09	0.16
ABCD	0.32	0.31	0.19	0.10	0.07	LAB	0.22	0.37	0.29	0.09	0.03
Intralipid	0.23	0.28	0.34	0.05	0.10	Intralipid	0.33	0.25	0.22	0.11	0.09
LAB	0.02	0.11	0.33	0.40	0.15	Conventional	0	0.03	0.16	0.47	0.33
Conventional	0	0.01	0.06	0.29	0.64	ABCD	0.06	0.13	0.18	0.24	0.39
(C) Fever						(D) Chills					
Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5
Intralipid	0.80	0.15	0.05	0	0	Intralipid	0.65	0.22	0.12	0.01	0
LAB	0.09	0.43	0.27	0.14	0.07	LAB	0.15	0.46	0.34	0.04	0.01
ABLC	0.07	0.20	0.26	0.20	0.27	ABLC	0.19	0.29	0.36	0.10	0.06
Conventional	0	0.11	0.25	0.46	0.18	Conventional	0	0.01	0.13	0.72	0.13
ABCD	0.04	0.14	0.14	0.19	0.49	ABCD	0	0.02	0.05	0.13	0.80
(E) Nephrotoxicity						(F) Discontinuation					
Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5	Drug	Rank 1	Rank 2	Rank 3	Rank 4	Rank 5
Intralipid	0.62	0.19	0.14	0.05	0	Intralipid	0.87	0.10	0.02	0.01	0
LAB	0.15	0.43	0.34	0.09	0	ABLC	0.12	0.72	0.09	0.05	0.03
ABLC	0.20	0.26	0.31	0.23	0.01	ABCD	0.01	0.10	0.30	0.25	0.34
ABCD	0.04	0.12	0.21	0.62	0.01	Conventional	0	0.12	0.30	0.44	0.14
Conventional	0	0	0	0.02	0.98	LAB	0	0.04	0.24	0.23	0.48

FIGURA 5.7 – RANQUEAMENTO DAS INTERVENÇÕES PARA CADA DESFECHO DO CASO 1 (A) Eficácia (cura); (B) Morte; (C) Febre; (D) Calafrios; (E) Nefrotoxicidade; (F) Descontinuação. As probabilidades de classificação somam 1, ambas dentro de uma classificação em relação aos tratamentos e dentro de um tratamento sobre as classificações. Cada intervenção tem uma probabilidade de ser o melhor tratamento (classificação 1) ou o pior tratamento (classificação 5). Para o resultado da eficácia, a melhor intervenção foi relacionada com maior probabilidade de cura. Para os demais desfechos (segurança e tolerabilidade), o melhor tratamento foi considerado como sendo mais seguro (ocasionando menos eventos adversos) e mais tolerável (menos taxas de descontinuação). FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

Um quadro semelhante foi obtido nos resultados do SMAA. O ranqueamento geral de aceitabilidade das formulações (sem preferências) está demonstrado na FIGURA 5.8. AB-Intralipid foi a opção com melhor relação benefício-risco (81%), enquanto a formulação convencional foi secundária em relação a qualquer outra formulação, apresentando mais riscos ponderados para todos os desfechos avaliados. O estabelecimento de preferências ordinais dos critérios avaliados demonstrou

resultados semelhantes ao modelo geral (FIGURA 5.9). Quando considerando cura como o desfecho mais importante, seguido (em ordem) por nefrotoxicidade, morte, febre, calafrios e descontinuação de tratamento, a formulação AB-Intralipid apresentou 65% de chance de ser a melhor opção terapêutica, seguida de ABLC em segunda posição (40%), LAB (46%) em terceiro lugar, ABCD (53%), e finalmente AB convencional como a última opção (92% de chance) (primeiro cenário). No segundo cenário, em que nefrotoxicidade e cura tiveram suas ordens de preferência invertidas (ou seja, nefrotoxicidade sendo o desfecho mais relevante), as formulações posicionaram-se como: AB-Intralipid (77% de chance de ser a melhor opção), ABLC (41%), LAB (49%), ABCD (70%) e AB convencional (95% de chance de ser a pior opção terapêutica).

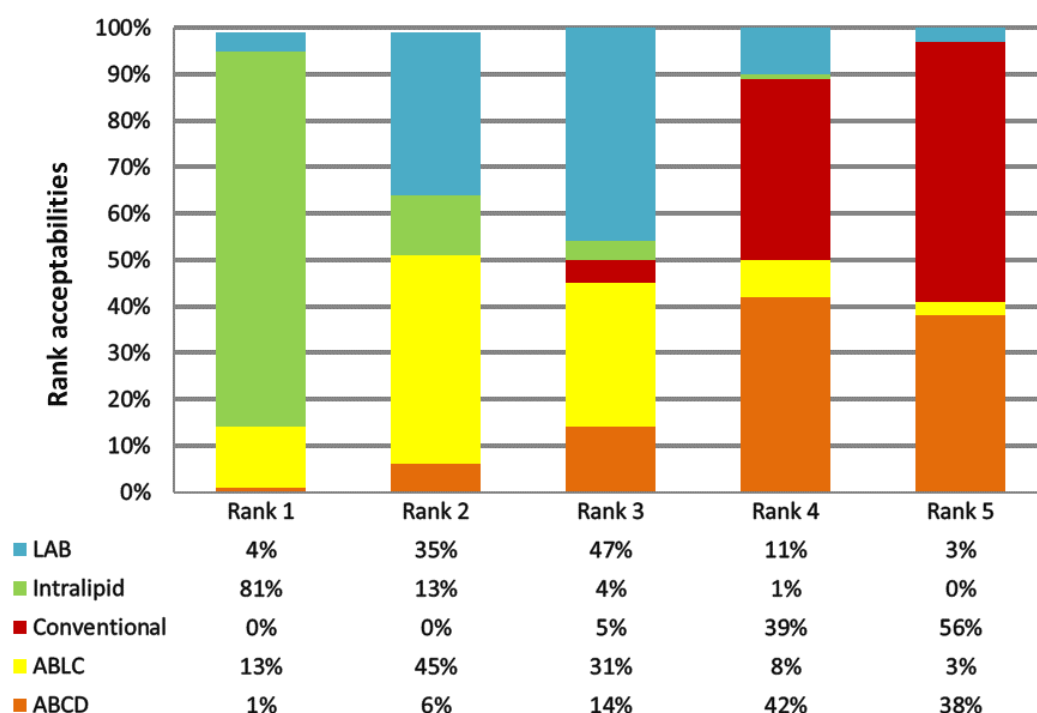


FIGURA 5.8 – ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (SMAA): CENÁRIO GERAL

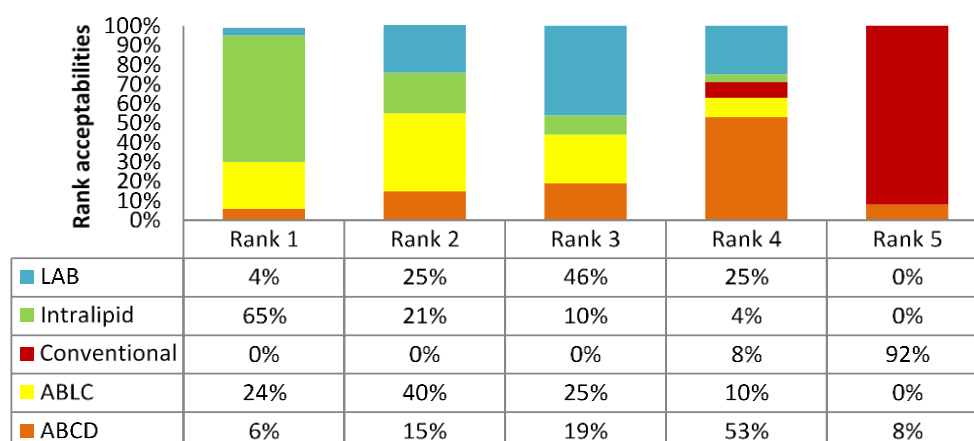
Ranqueamento dos tratamentos de acordo com a aceitabilidade. Cada formulação tem uma probabilidade de ser a melhor terapia (posição 1) ou a pior (posição 5) considerando os critérios de benefícios e riscos.

FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

1) First Scenario

Ordinal preferences

- 1 Cure
- 2 Nephrotoxicity
- 3 Death
- 4 Fever
- 5 Chills
- 6 Discontinuation



1) Second Scenario

Ordinal preferences

- 1 Nephrotoxicity
- 2 Cure
- 3 Death
- 4 Fever
- 5 Chills
- 6 Discontinuation

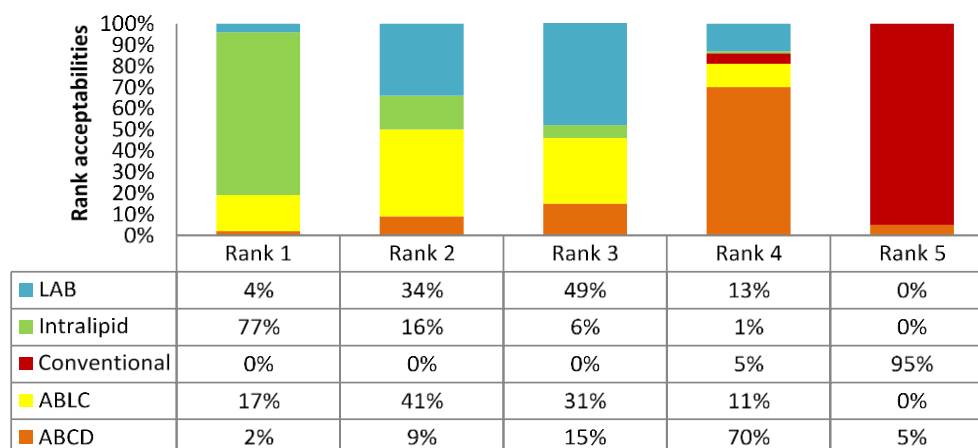


FIGURA 5.9 – ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (SMAA): CENÁRIOS ALTERNATIVOS
 Preferências ordinais foram atribuídas aos critérios em dois diferentes cenários. Cada formulação tem uma probabilidade de ser a melhor terapia (posição 1) ou a pior (posição 5) considerando os critérios de benefícios e riscos.

FONTE: o autor (2017) ²⁹¹

5.3.4 Discussão

Este estudo é o primeiro a combinar duas ferramentas de síntese de evidência (NMA e SMAA) para comparar todas as formulações disponíveis de AB utilizadas em pacientes suscetíveis a IFI com algum grau de imunossupressão. As NMA apresentam vantagens sobre as meta-análises convencionais, como já mencionado, permitindo a construção de uma maior visualização das comparações de tratamentos disponíveis¹⁰⁴. Ensaios clínicos randomizados, sendo um tipo de estudo “não filtrado”, podem carregar diferentes vieses e nem sempre são capazes de prover as evidências necessárias para tomadas de decisão junto a pacientes ou por formuladores de políticas em saúde. As meta-análises convencionais de ensaios clínicos randomizados são cada vez mais utilizadas para sintetizar as evidências da literatura, porém a falta de estudos primários *head-to-head* frequentemente limita a condução dessas análises³¹⁴. A NMA pode superar essa limitação fornecendo uma estimativa global da eficácia ou segurança de múltiplos tratamentos que nunca foram diretamente comparados. Além disso, com base em métodos válidos de inferência estatística, a NMA permite a classificação de tratamentos (ranqueamento) para apoiar decisões em saúde^{104,131,314}.

O grande interesse terapêutico no uso da AB como a primeira escolha para o tratamento empírico ou profilático de IFI^{269,270,275,315-319} é contrabalançado pela alta prevalência de eventos adversos graves causados principalmente pela formulação convencional^{275,320,321}. As formulações a base lipídica de AB representaram um avanço significativo no tratamento de infecções fúngicas invasivas³²², sendo que seu uso aumentou substancialmente nas últimas décadas³²³. No entanto, o alto custo dessas novas formulações dificulta seu uso na rotina da prática clínica³²⁴. Enquanto a AB convencional tem um custo médio de 12,00 dólares (USD\$) o frasco, a LAB custa aproximadamente USD 47,00 por frasco e as outras formulações, nomeadamente ABCD e ABLC, custam em média USD 95,00 / frasco e USD 55,00 / frasco, respectivamente³²⁵. Esses custos são, ainda, substancialmente mais altos do que o tratamento com AB convencional infundida juntamente com Intralipid, que pode ser combinado no serviço de farmácia hospitalar, onde o custo da emulsão de gordura é

de aproximadamente USD 5,50 por 250 ml, sendo os custos adicionais de preparação (suprimentos médicos como agulhas, seringas) pequenos.

Apesar de estudos iniciais com resultados promissores, após a introdução das novas formulações a base lipídica na década de 1990, ocorreu um declínio notável no uso de AB Intralipid. Não foram realizados mais estudos clínicos ou pesquisas relevantes: o estudo de coorte mais recente data de 2007, e os anos de publicação dos estudos identificados na presente revisão sistemática variam de 1992 a 1999^{285,286,292,295,303-306,326}. Isso pode ser provavelmente devido a algumas dificuldades encontradas nos serviços de saúde, como falta de infraestrutura e pessoal treinado para preparar e padronizar as formulações AB Intralipid. Assim, a prática clínica tem se concentrado nas evidências do perfil de LAB, ABCD e ABLC como abordagens terapêuticas alternativas à formulação convencional³²³, ignorando seus altos custos, o que pode ser uma consideração crucial em muitos países.

Semelhante aos estudos anteriores e meta-análises comparando AB convencional com formulações lipídicas^{282,287,327-330}, não foram encontradas diferenças no perfil de eficácia entre as formulações. Assim, diferenças na prevalência de efeitos adversos e tolerabilidade são particularmente importantes para a escolha do tratamento^{331,332}. A nefrotoxicidade é o evento adverso mais importante relacionado à AB convencional, com uma prevalência variando de 12% a 50%,^{275,328,331} e também está associada a altas taxas de mortalidade²⁷⁸. O uso de formulações a base lipídica reduz a prevalência de nefrotoxicidade induzida por AB para entre 9% e 25%³³³⁻³³⁵.

Provavelmente devido ao número limitado de estudos comparativos entre as formulações lipídicas, a maior parte das revisões sistemáticas e meta-análises publicadas na literatura não teve capacidade de encontrar diferenças na nefrotoxicidade induzida pelo fármaco entre as diferentes formulações. Em 2012, Mistro³²⁷ realizou meta-análises diretas e indiretas, incluindo 13 estudos, e concluiu que as emulsões lipídicas, como AB Intralipid ou LAB, reduzem a nefrotoxicidade a um nível semelhante. Messori et al.²⁸⁷ reexaminaram esses mesmos 13 estudos por meio de comparações indiretas, usando técnicas de NMA combinadas com testes de não-inferioridade, porém não encontraram diferenças entre a preparação Intralipid e LAB.

Nosso estudo produziu seis redes, uma para cada desfecho (cura, morte, febre, calafrios, nefrotoxicidade e descontinuação) e compreendendo as cinco formulações de AB disponíveis no mercado, incluindo ao todo 25 ensaios clínicos randomizados. Com base na evidência gerada com 21 desses ensaios, confirmamos que todas as formulações são superiores à AB convencional ao causar menos nefrotoxicidade. Além disso, foi possível demonstrar que AB Intralipid está menos relacionada à ocorrência de calafrios em comparação com ABCD e AB convencional. A técnica de NMA permitiu a classificação (ranqueamento) dos tamanhos de efeito obtidos nas análises de comparação de múltiplos tratamentos, o que facilita a interpretação da evidência final.

A AB Intralipid foi classificada como a primeira escolha em relação à prevenção dos desfechos febre, calafrios, nefrotoxicidade e descontinuação, com probabilidades superiores a 60% em todos os casos. Para morte e cura, a formulação ABLC foi classificada como a melhor opção terapêutica, mas com probabilidades mais baixas (39% e 44%, respectivamente), o que pode não ser suficiente para fundamentar uma decisão baseada em evidências. A AB Intralipid também se destacou no modelo SMAA como a melhor abordagem terapêutica ponderando riscos e benefícios, com mais de 65% de aceitação em todos os cenários avaliados. Novamente, a AB convencional foi classificada como a última opção terapêutica.

Este estudo apresenta algumas limitações. Os ensaios clínicos incluídos variaram em certos aspectos (p. ex. diagnóstico do paciente, doses do tratamento, duração do estudo, risco de viés). Entretanto, os pacientes que normalmente receberiam esse tratamento estão representados nessa amostra. Apesar de algumas diferenças referentes à doença/patógeno (tipo de infecção), deve-se ter em mente que os resultados de segurança (como nefrotoxicidade) não estão relacionados com o patógeno em si, mas com parâmetros farmacocinéticos (dose, frequência, duração). Praticamente todos os eventos adversos avaliados têm um perfil de toxicidade dose-resposta dependente. Análises de sensibilidade foram realizadas com todas as doses das formulações, mas não houve diferenças significativas com os resultados originais. Além disso, os resultados da NMA (diretos e indiretos) foram consistentes, o que fornece mais suporte para a evidência final. Foram avaliados apenas alguns eventos adversos, pois esses foram os mais relatados pelos pacientes nos estudos primários.

Outros eventos, como desequilíbrios eletrolíticos, também são clinicamente importantes e devem ser adequadamente relatados pelos autores para permitir a coleta de evidências e posterior análise.

Intralipid é uma emulsão de gordura aprovada para uso na Europa e nos Estados Unidos desde 1975. Embora alguns eventos adversos ocorram com a administração de grandes volumes durante a nutrição parenteral, os potenciais efeitos negativos não são relevantes quando Intralipid é utilizado como veículo para administração de medicamentos. Os eventos adversos mais comuns incluem dor de cabeça, tontura, rubor, sonolência, náusea, vômito, febre, ganho de peso e reação alérgica ^{286,336,337}. Com a administração a longo prazo, o perfil lipídico e a função hepática do paciente devem ser monitorados ³³⁶. Os resultados do presente estudo fornecem evidências substanciais sobre a superioridade clínica do AB Intralipid, especialmente em comparação com a AB convencional. No entanto, como a maioria dos ensaios clínicos randomizados foi realizada na década de 1990 e apenas alguns deles comparam as formulações lipídicas entre si, mais ensaios clínicos e avaliações farmacoeconômicas diretamente avaliando AB Intralipid *versus* LAB, ABLC e ABCD devem ser realizados.

5.3.5 Conclusão

O presente estudo exemplifica a viabilidade de uso das NMA combinadas com diferentes ferramentas, como modelos SMAA, para síntese de evidências de diferentes tipos de formulação de uma mesma terapia. Os resultados aqui encontrados suportam claramente o uso da formulação AB Intralipid como a primeira escolha para o tratamento de IFI suspeitas ou confirmadas, especialmente se for considerado também o menor custo dessa formulação e as limitações de recursos e acesso em muitos países. Mais estudos clínicos comparando diretamente as formulações de AB lipídicas e AB Intralipid devem ser conduzidos para fortalecer esta evidência.

5.4 ESTUDO 2: COMPARAÇÃO DE INTERVENÇÕES NÃO-FARMACOLÓGICAS

5.4.1 Introdução

O uso de meta-análises, sejam convencionais ou em rede, para determinar estatisticamente o efeito comparativo de intervenções não-farmacológicas complexas, ainda é limitado na literatura. Intervenções não-farmacológicas são aquelas que não envolvem a administração de um medicamento, podendo consistir em produtos, métodos, programas ou serviços, como é o caso de intervenções comportamentais ou programas educacionais, utilizados para melhorar algum desfecho em saúde, como por exemplo a adesão dos pacientes às suas terapias de base ³³⁸.

Mundialmente, as taxas de adesão à medicação são consideradas sub-ótimas, sendo esse um dos principais problemas de saúde atualmente. Estudos demonstram que somente 50% dos pacientes supostamente tomam seus medicamentos como prescrito, o que não só aumenta os custos dos cuidados em saúde (estimados em mais de USD 290 milhões ao ano somente nos Estados Unidos da América) ³³⁹, mas também eleva a probabilidade de ocorrência de desfechos negativos em saúde, como eventos adversos e hospitalizações ³⁴⁰⁻³⁴².

A adesão não é simplesmente uma questão de escolha ou vontade do paciente, sendo afetada também pela interação de múltiplos determinantes da saúde, os quais são classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em cinco dimensões diferentes: fatores relacionados à condição, fatores relacionados à terapia, fatores relacionados ao paciente, fatores socioeconômicos e fatores relacionados à equipe e ao sistema de saúde ³⁴³⁻³⁴⁵. A adesão à medicação pode ser conceituada como tendo três componentes principais: (1) iniciação - quando o paciente toma a primeira dose de um medicamento prescrito; (2) implementação - a medida em que a dosagem real de um paciente corresponde ao regime de dosagem prescrita desde o início até a última dose a ser tomada; (3) persistência - o tempo desde o início até a descontinuação do tratamento ³⁴⁶.

Na literatura, há alta variabilidade, não apenas no relato da prevalência de não-adesão entre pacientes e nos custos associados a ela ^{347,348}, como também entre estudos avaliando diferentes tipos de intervenções complexas não-farmacológicas

com o objetivo de melhorar a adesão à medicação do paciente ³⁴⁹. Inúmeras intervenções multifacetadas para melhorar a adesão (envolvendo um componente ou mais componentes), desde materiais educacionais simples até abordagens multicomponentes integrando técnicas comportamentais e educacionais avançadas, têm sido propostas e testadas em uma ampla variedade de cenários, populações e condições clínicas ³⁴⁹⁻³⁵¹. Meta-análises recentes não apresentam uma conclusão decisiva sobre o melhor tipo de intervenção para aumentar a adesão, com alguns estudos sugerindo que intervenções cognitivo-educacionais são mais eficazes e outros promovendo estratégias baseadas no comportamento ³⁵². Outra revisão sistemática da *Cochrane Collaboration* também concluiu que os efeitos das intervenções são inconsistentes entre os estudos primários. Porém, os autores afirmam que as intervenções complexas com multicomponentes tendem a apresentar melhor perfil ³⁴⁹.

Além das consequências de ignorar as diferentes intervenções complexas existentes e os diferentes componentes do processo de adesão (ou seja, iniciação, implementação e descontinuação) ³⁴⁶, outra causa potencial para a inconsistência nos estudos primários é o uso de diferentes medidas para mensurar ou avaliar a adesão à medicação ³⁵³. Medidas de adesão à medicação são estimativas importantes que podem fornecer melhores evidências sobre as consequências, determinantes, fatores de risco e perfil das intervenções para melhorar a adesão ³⁵⁴. Existem inúmeros métodos (subjetivos e objetivos) para avaliar a adesão à medicação disponíveis ³⁵⁵⁻³⁵⁷, sendo: autorrelato do paciente (*self-reports*) na forma, por exemplo, de entrevistas pessoais ou questionários escritos; contagem de comprimidos (*pill counts*), por exemplo, a partir da comparação do número de doses remanescentes em um recipiente com o número de doses que deveriam ali existir; captura eletrônica da abertura do frasco de medicamento (*Medication Event Monitoring Systems* - MEMS), sendo os mais utilizados na prática ³⁵³. Estudos prévios que avaliaram a concordância de todas essas medidas produziram resultados conflitantes e, até o momento, não existe um consenso mundialmente aceito sobre o método mais ideal para avaliar a adesão à medicação ^{358,359}.

Outro problema durante a escolha das intervenções complexas não farmacológicas mais eficazes para melhorar a adesão à medicação em cada cenário

é o baixo número de estudos diretos (*head-to-head*) na literatura simultaneamente comparando essas intervenções. A maioria dos ensaios clínicos nessa área compara apenas uma ou duas intervenções com um tratamento padrão ou usual (*standard care, usual care*)³⁴⁹.

Nesse contexto, o uso de ferramentas como NMA pode possibilitar uma avaliação mais integral da efetividade de diferentes intervenções não farmacológicas complexas (com um ou mais componentes) para aumentar a adesão dos pacientes à medicação. Até o presente momento, poucas NMA sobre esse tópico foram publicadas, sendo a maior parte focada somente em intervenções direcionadas a infecções virais³⁶⁰⁻³⁶². Adicionalmente, NMA pode ser uma ferramenta promissora para avaliar o impacto das diferentes medidas de adesão, sendo que a literatura ainda carece de estudos nesta área. Logo, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com NMA para avaliar o impacto de diferentes medidas de adesão utilizadas para comparar a efetividade de intervenções complexas objetivando aumentar a adesão dos pacientes à terapia prescrita em qualquer condição clínica.

5.4.2 Métodos

5.4.2.1 Delineamento da pesquisa

Esse estudo consistiu em uma revisão sistemática e análises estatísticas, parte de um projeto maior sobre adesão terapêutica, registrado no PROSPERO sob número CRD42018054598, e seguiu as recomendações da *Cochrane Collaboration* e PRISMA-NMA^{9,128}.

5.4.2.2 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

A seleção da literatura foi conduzida em duas etapas principais. Primeiramente, uma pesquisa sistemática na literatura médica para seleção de meta-análises convencionais que compararam intervenções complexas para melhorar a

adesão à medicação em pacientes adultos com qualquer condição clínica foi realizada. Para isso, as buscas foram conduzidas no PubMed (outubro de 2017) sem qualquer restrição em data ou idioma da publicação. A estratégia de busca completa usada para identificar as meta-análises está disponível APÊNDICE IV. Dois revisores independentes realizaram a triagem (leitura de títulos e resumos) e a avaliação em texto completo das meta-análises identificadas. As discrepâncias foram resolvidas com um terceiro revisor durante as reuniões de consenso.

Em um segundo passo, os estudos primários incluídos nas meta-análises selecionadas na primeira etapa da pesquisa foram extraídos. Dois revisores independentes realizaram uma nova triagem e avaliação de texto completo desses estudos primários com contribuições do terceiro revisor em caso de divergências. Finalmente, estudos de desenho intervencional (ou seja, estudos clínicos randomizados ou não randomizados) comparando qualquer intervenção que visava melhorar a adesão à medicação dos pacientes *versus* outra intervenção ou cuidado padrão (*standard care, usual care*) foram incluídos. O desfecho de interesse foi a adesão à medicação. Os estudos deveriam ainda avaliar os pacientes em curto prazo (acompanhamento até 3 meses) reportando dados de adesão a partir de qualquer uma das seguintes medidas: medidas de autorrelato, taxas de adesão calculadas a partir de dados de dispensação, contagem de comprimidos ou estimativas de registros de profissionais de saúde (aqui denominados como contagem de comprimidos) e o monitoramento eletrônico da abertura de frascos ou pílulas (genericamente denominada *MEMS*).

Estudos com população pediátrica (pacientes menores de 18 anos), outros tipos de tratamentos (medicamentos de venda livre, medicamentos de depósito, vacinas), artigos que não definiram a medida de adesão ou não avaliaram adesão à medicação, estudos sem um grupo de comparação e artigos nos quais a intervenção foi dada ao provedor e não ao paciente, foram excluídos. Estudos não publicados (por exemplo, carta ao editor, comentário, livros) e artigos em caracteres não-romanos também foram excluídos.

5.4.2.3 Extração de dados, definição de variáveis e avaliação da qualidade

Utilizando uma planilha padrão, a extração de dados foi realizada para estudos primários que atenderam aos critérios de inclusão. Foram extraídos: (i) características do estudo (nomes dos autores, ano de publicação, país, tamanho da amostra, condições clínicas dos pacientes, sexo e idade, tempo de seguimento), (ii) aspectos metodológicos (desenho do estudo); (iii) medidas de adesão (ou seja, autorrelato, contagem de comprimidos, *MEMS*) e as respectivas taxas de pacientes aderentes para cada medida. O resultado da adesão foi definido pela proporção de pacientes em cada grupo de estudo que atenderam aos critérios de adesão definidos pelo ensaio clínico (por exemplo, proporção de doses tomadas em um tempo definido) com diferentes valores de corte (90%, 95%, 99% ou 100%).

A fim de melhor padronizar os resultados obtidos com as diferentes medidas de adesão, duas medidas adicionais foram calculadas: uma medida composta geral e uma medida composta objetiva. A medida composta geral representa a taxa de pacientes aderentes obtidos a partir de qualquer uma das medidas primárias (autorrelato, contagem de comprimidos ou *MEMS*) em cada estudo. Se mais de uma medida foi reportada no estudo, a média entre as taxas de pacientes aderentes das diferentes medidas foi calculada. Já a medida composta objetiva considerou apenas os resultados obtidos a partir de métodos objetivos (contagem de comprimidos ou *MEMS*), calculando-se a média entre os resultados quando ambas as medidas foram relatadas no estudo.

Para melhorar a interpretabilidade, as intervenções objetivando melhorar a adesão à medicação foram agrupadas nas seguintes categorias: atitudinais (*attitudinal*), econômicas (*economic* ou *rewards*), educacionais (*educational*), técnicas (*technical*), conforme definido na TABELA 5.2. Essas categorias representam os componentes de intervenções complexas e foram criadas com base nas definições anteriores da literatura^{351,352,363,364,365}. Intervenções multicomponentes incluem mais de uma categoria única (p. ex. atitudinal + econômica). O cuidado padrão (*standard care*, *usual care*) foi considerado como o cuidado usual definido no estudo primário (p. ex. coleta de medicação regular, incluindo consultas com médico ou farmacêutico).

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por dois revisores independentes usando a ferramenta de risco de viés da *Cochrane Collaboration*. Os critérios de julgamento de alguns domínios da ferramenta foram adaptados para este estudo, dada a complexidade das intervenções ⁹.

TABELA 5.2 – CATEGORIAS DE INTERVENÇÕES PARA MELHORAR A ADESÃO À MEDICAÇÃO

COMPONENTE	DEFINIÇÃO
Atitudinal (<i>attitudinal</i>)	Intervenções com o objetivo de modificar a intenção comportamental (teoria do comportamento planejado) a partir da alteração das atitudes do paciente ou da norma subjetiva, apresentadas de qualquer forma (por exemplo, por escrito, oral, em grupo, por telefone).
Econômico (<i>economic</i>)	Intervenções que produzem recompensa (ou penalidades) associadas a uma melhor (ou pior) adesão à medicação.
Educacional (<i>educational</i>)	Toda intervenção em que um profissional forneceu qualquer tipo de conhecimento (por exemplo, informações sobre medicação, informações sobre o estado da doença, importância da informação sobre adesão), de qualquer forma (por exemplo, escrita, oral, em grupo, por telefone) a um paciente com o objetivo de modificar crenças, atitudes ou habilidades que facilitam a adesão.
Técnico (<i>technical</i>)	Intervenções que fornecem qualquer dispositivo, instrumento ou sistema que facilite a tomada do medicamento, por meio de lembretes, simplificações de regime, acompanhamento, terapia de observação direta, auto monitoramento, treinamento de corte de doses, <i>feedback</i> .

5.4.2.4 Análises estatísticas

A NMA é uma técnica recomendada pela ISPOR para comparar o perfil entre diferentes intervenções ²¹. Para avaliar as taxas de adesão comparativas entre as diferentes medidas para todas as intervenções reportadas, NMA utilizando *framework* Bayesiano para cada medida de adesão (ou seja, autorrelato, contagem de comprimidos, *MEMS*, medida composta geral, medida composta objetiva) foram realizadas com base no método de simulação MCMC (*burn-in* de 20.000 iterações e 50.000 iterações para estimação). Os dados de entrada foram utilizados a nível de braço de cada estudo. Para a inclusão de estudos de braços múltiplos, foram consideradas correlações para a probabilidade entre os braços. Um parâmetro comum de heterogeneidade foi assumido para todas as comparações. Uma análise conservadora foi empregada (*non-informative priors*) ^{125,136}. As medidas de efeito foram expressas como OR com 95% CrI. Ambos os modelos de efeitos (fixo e

randômico) foram testados e aquele com o menor DIC foi selecionado. A convergência foi obtida com base na inspeção visual de gráficos de Brooks-Gelman-Rubin e no fator de redução de escala potencial - PSRF ($1 < \text{PSRF} \leq 1,05$)^{125,289}. A fim de aumentar a precisão estimada dos tamanhos de efeito relativos das comparações e para contabilizar adequadamente as correlações entre os ensaios de múltiplos braços, as probabilidades de classificação para cada medida de adesão foram calculadas via SUCRA¹³². Os valores de SUCRA podem variar de 0% (ou seja, a intervenção sempre ocupa a última posição) a 100% (sempre ocupa o primeiro lugar). Para estimar a robustez da rede, a inconsistência, definida como a diferença entre a evidência direta e indireta para uma comparação, foi avaliada usando análise *node-splitting* (valores de $p < 0,05$ revelam inconsistências significativas na rede, que devem ser avaliadas)¹²⁶. As análises foram realizadas utilizando o *software* Addis versão 1.17.6 (<http://drugis.org/addis>)³⁶⁶. A todas as redes formadas foram aplicadas as métricas de rede desenvolvidas no capítulo anterior do presente trabalho.

Para validar as medidas compostas criadas (medida composta geral e medida composta objetiva) foram realizadas análises adicionais para avaliar a contribuição de cada componente individual das intervenções complexas (ou seja, atitudinal, econômico, educacional, técnico) na adesão dos pacientes. Um escore foi criado para classificar os componentes individuais em cada medida de adesão de acordo com os resultados obtidos na ordem de classificação das intervenções simples e multicomponentes (SUCRA). O escore foi calculado como a média das posições ordinais das intervenções que compunham cada componente (Escore = Σ posições ocupadas pelo componente na ordem de classificação / frequência do componente). Por exemplo, um componente incluído em intervenções posicionadas como primeiro, terceiro e quinto, receberia uma pontuação de 3, uma vez que: $[(1 + 3 + 5) / 3]$.

5.4.3 Resultados

A primeira etapa do processo de revisão sistemática identificou 920 registros, dos quais 61 meta-análises foram incluídas e tiveram suas referências (estudos primários) extraídas (ver referências completas em APÊNDICE V). Dos 1119 estudos

primários iniciais incluídos nas 61 meta-análises, 689 foram totalmente avaliados quanto à elegibilidade, com 168 estudos finalmente incluídos para síntese qualitativa (ver APÊNDICE VI para referências completas). Destes 168 estudos, 91 reportaram resultados dicotômicos da adesão dos pacientes, o que possibilitou sua inclusão nas NMA (ver fluxograma do processo em FIGURA 5.10).

Os 168 estudos avaliados (n=42338 pacientes) foram publicados entre 1971 e 2016, com uma mediana em 2006 (IQR 1999-2011). A maior parte dos estudos (25,0%) teve um seguimento dos pacientes de 12 semanas, seguido por estudos de 4-6 semanas (17,9%) e 8-10 semanas (17,9%). As intervenções avaliadas foram: educacional (n=63 estudos); técnico (n=56); atitudinal (n=28); educacional + atitudinal (n=23); educacional + técnico (n=23); educacional + atitudinal + técnico (n=5); atitudinal + técnico (n=2); econômico (n=1); econômico + técnico (n=1); atitudinal + técnico + econômico (n=1). O comparador comum mais frequente nos estudos foi cuidado padrão (n=151; 89,9%).

Os estudos foram classificados, no geral, como com risco de viés pouco claro (ver FIGURA 5.11). Apenas 10 estudos (5,9%) não foram randomizados. Cerca de 50% dos ensaios descreveram adequadamente a geração da sequência aleatória, porém, mais de 75% não reportaram claramente a ocultação da alocação. Oitenta e um estudos foram cegos, sendo 53% uni-cegos. Para os domínios de viés de detecção e viés de relatório, mais de 80% dos estudos foram considerados com baixo risco de viés. No entanto, cerca de 20% foram classificados como tendo alto risco de viés para o domínio de atrito, porque as perdas no estudo foram elevadas e os autores não relataram as razões para a falta de dados. Menos de 10% dos estudos foram financiados pela indústria ou apresentaram conflito de interesse. A avaliação completa por estudo encontra-se em APÊNDICE VII.

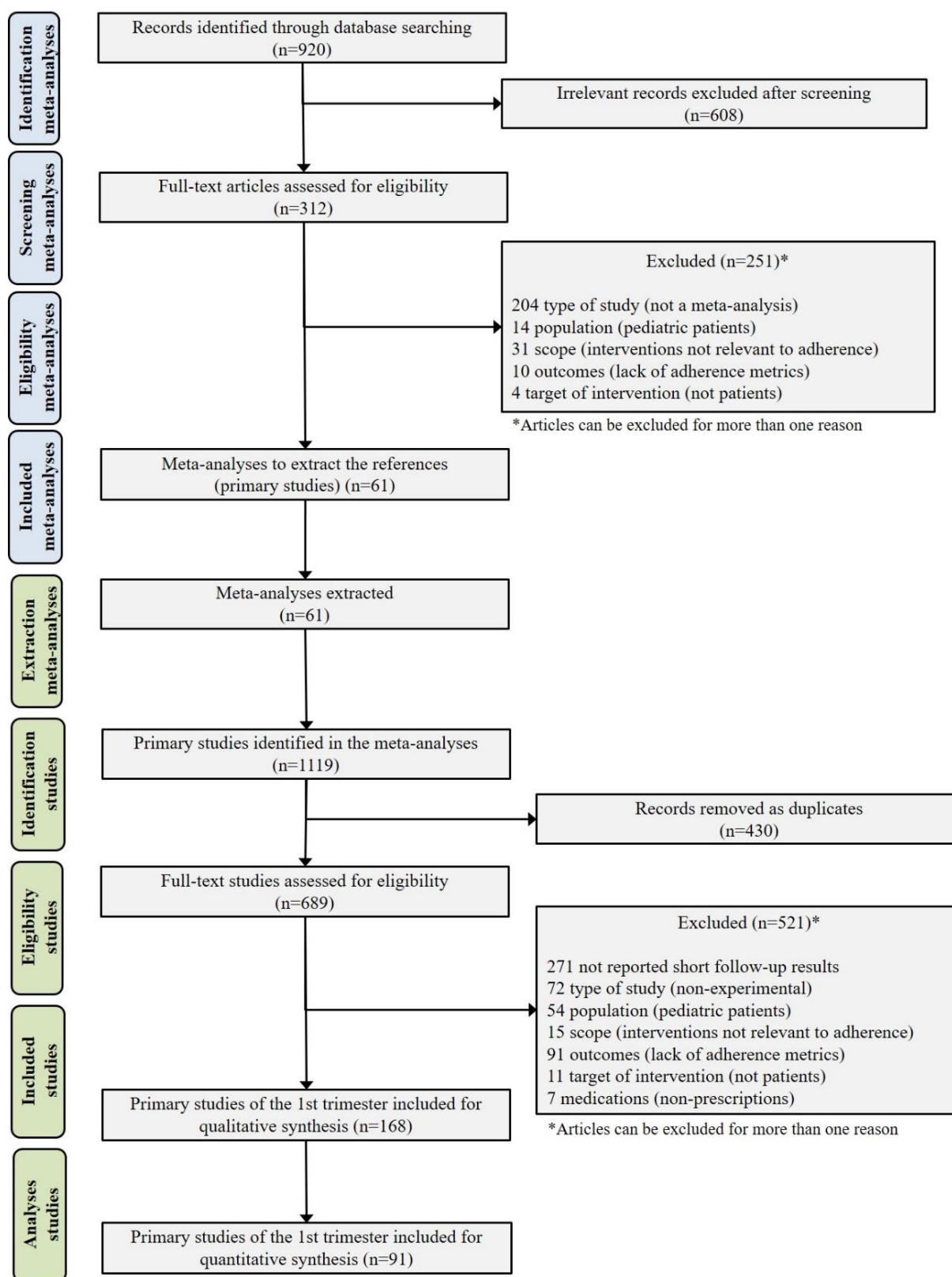


FIGURA 5.10 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE REVISÃO SISTEMÁTICA DO CASO 2
 FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

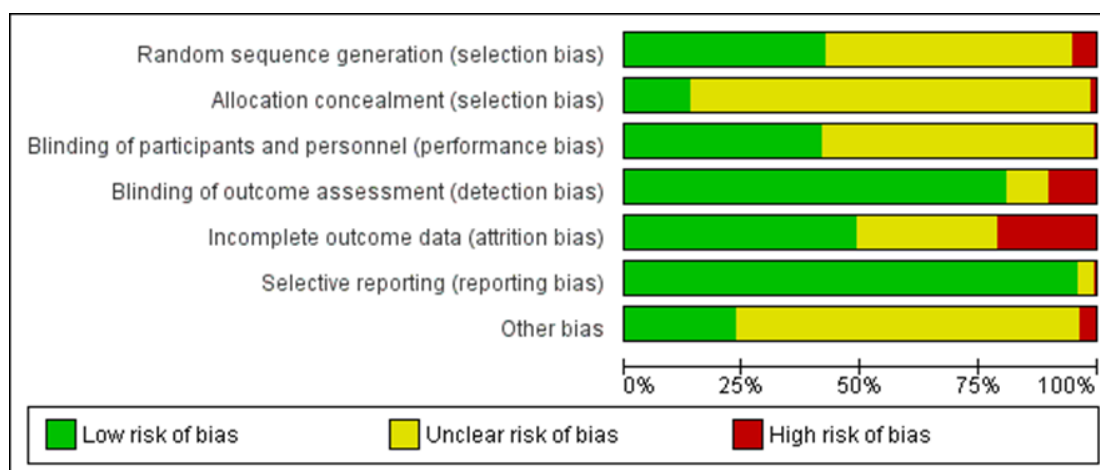


FIGURA 5.11 – AVALIAÇÃO GERAL DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NO CASO 2
 FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

Ao todo, cinco NMA, uma para cada medida de adesão, foram construídas. Os diagramas de rede das comparações de intervenções são apresentados na FIGURA 5.12, juntamente com a descrição das métricas de rede. As redes foram compostas por 6 a 11 nós, com uma média de 12 arestas e 53 estudos (espessura média das arestas de 2,0). A densidade média foi de 0,35.

De maneira geral, as análises de consistência revelaram padrões semelhantes entre os resultados de todas as medidas de adesão. Comparando a ordem de classificação e as análises SUCRA de cada medida de adesão, poucas diferenças nos resultados foram obtidas.

A técnica de *node-splitting* não demonstrou diferenças substanciais (p -valores $> 0,05$) na magnitude ou direção entre os resultados dos efeitos diretos e indiretos em qualquer uma das redes (APÊNDICE VIII).

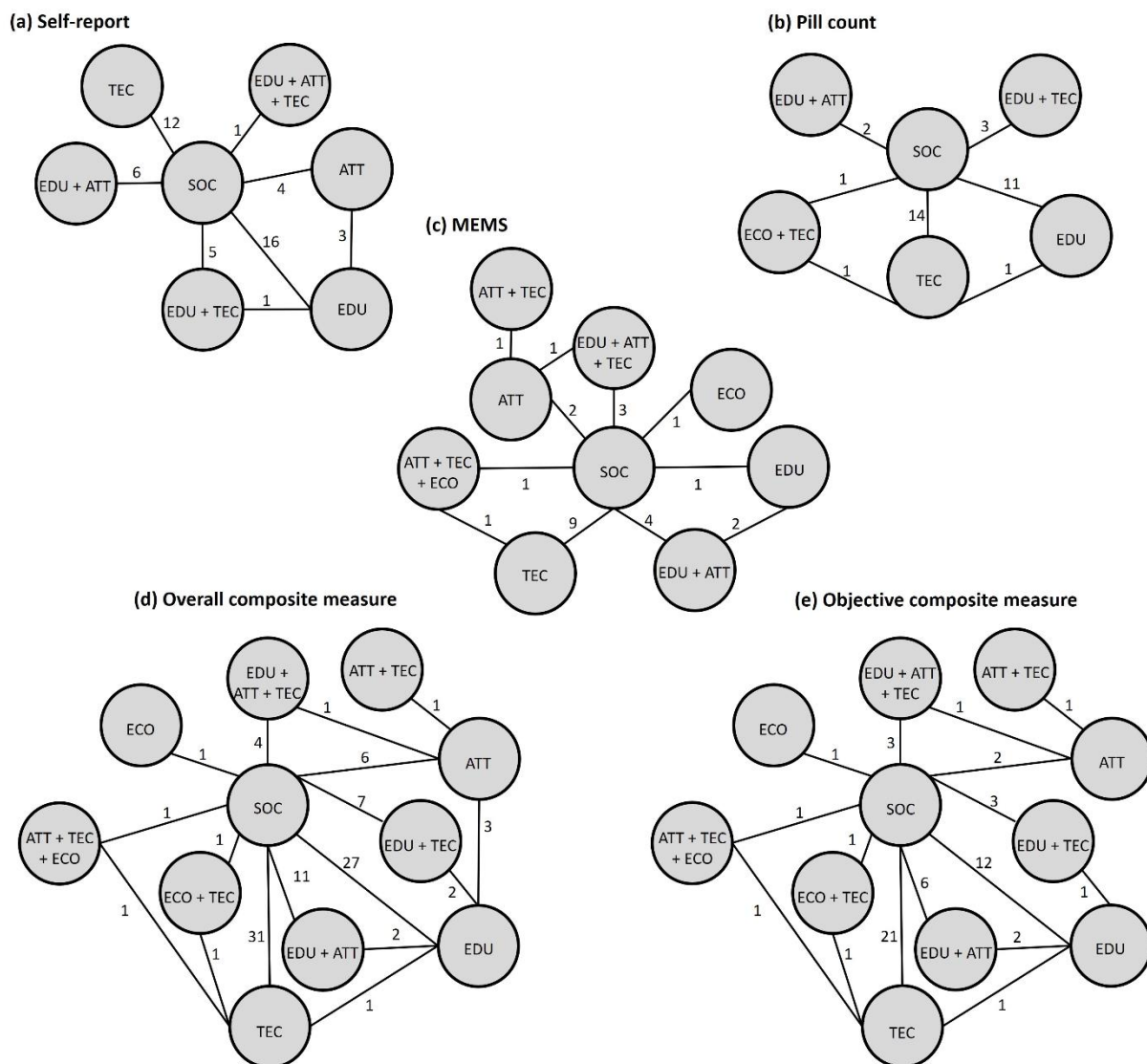


FIGURA 5.12 – DIAGRAMAS DE REDE DAS DIFERENTES MEDIDAS DE ADESÃO PARA INTERVENÇÕES COMPLEXAS

(a) Autorrelato; (b) Contagem de comprimidos; (c) MEMS; (d) Medida composta geral; (e) Medida composta objetiva. Intervenções diretamente comparadas estão conectadas por uma linha, o número de estudos para cada comparação é mostrado em cada linha. ATT: atitudinal; ECO: econômico; EDU: educacional; TEC: técnico; SOC: cuidado padrão

Métricas de rede:

(A) Nós: 7; Arestas: 8; Estudos: 48; Densidade: 0,38; Porcentagem de comparador comum: 57%; Porcentagem de arestas fortes: 75%; Espessura mediana: 4,5 [2,5-7,5]

(B) Nós: 6; Arestas: 7; Estudos: 33; Densidade: 0,47; Porcentagem de comparador comum: 67%; Porcentagem de arestas fortes: 57%; Espessura mediana: 2,0 [1,0-7,0]

(C) Nós: 9; Arestas: 11; Estudos: 26; Densidade: 0,31; Porcentagem de comparador comum: 81%; Porcentagem de arestas fortes: 45%; Espessura mediana: 1,0 [1,0-2,5]

(D) Nós: 11; Arestas: 17; Estudos: 101; Densidade: 0,30; Porcentagem de comparador comum: 81%; Porcentagem de arestas fortes: 53%; Espessura mediana: 2,0 [1,0-6,0]

(E) Nós: 11; Arestas: 17; Estudos: 57; Densidade: 0,30; Porcentagem de comparador comum: 81%; Porcentagem de arestas fortes: 41%; Espessura mediana: 1,0 [1,0-3,0]

FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

A rede para autorrelato (FIGURA 5.12a) incluiu 46 estudos e avaliou seis intervenções com diferentes combinações dos componentes individuais, exceto econômico. Diferenças estatísticas foram observadas entre educacional + técnico e cuidado padrão com OR de 0,46 (95% CrI 0,21 - 0,95); educacional *versus* cuidado padrão [OR 0,60 (0,37 - 0,96)] e cuidado padrão *versus* técnico [OR 1,65 (1,01 - 2,74)], todos favorecendo as intervenções (ver FIGURA 5.13). Pela análise SUCRA (ver TABELA 5.3 e gráficos completos em APÊNDICE IX), a intervenção multicomponente educacional + atitudinal + técnico apresentou a maior probabilidade de ser a melhor alternativa para melhorar a adesão dos pacientes (73% de probabilidade), seguida de educacional + técnico (67%). Cuidado padrão foi considerada a pior opção (8%).

Para a rede de contagem de comprimidos (FIGURA 5.12b), 30 estudos foram incluídos reportando as seguintes intervenções: econômico + técnico; educacional + técnico; educacional + atitudinal; educacional, e técnico. A intervenção econômico + técnico foi estatisticamente superior a todas as demais intervenções e cuidado padrão [OR 0,10 (0,03 - 0,35)]. Educacional + técnico, educacional, e técnico foram, novamente, melhores do que cuidado padrão (ver FIGURA 5.13). Pelos resultados do SUCRA (TABELA 5.3 e gráficos completos em APÊNDICE IX), a intervenção multicomponente econômico + técnico foi posicionada como melhor alternativa (99% de probabilidade), seguida de educacional + técnico (76%). Cuidado padrão foi, novamente, a pior opção, com 12% de probabilidade na análise SUCRA.

A medida de MEMS foi avaliada em 22 estudos (FIGURA 5.12c). Apenas as intervenções econômico + técnico e educacional + técnico não foram avaliadas para essa medida. Diferenças estatísticas foram observadas entre educacional + atitudinal *versus* cuidado padrão [OR 0,27 (0,13 - 0,57)] e cuidado padrão *versus* técnico [OR 2,25 (1,33 - 3,91)], ambos favorecendo as intervenções (ver FIGURA 5.13). Atitudinal + técnico e econômico foram consideradas as melhores intervenções (77% e 75% de probabilidade, respectivamente no SUCRA), enquanto cuidado padrão ocupou o último lugar (7%) (TABELA 5.3).

ATT	--	1.41 (0.22, 8.82)	0.69 (0.26, 1.81)	1.06 (0.36, 3.19)	0.87 (0.42, 1.79)	0.52 (0.26, 1.03)	0.86 (0.37, 2.04)
--	ECO + TEC	--	--	--	--	--	--
--	--	EDU + ATT + TEC	0.50 (0.08, 2.99)	0.81 (0.14, 5.03)	0.63 (0.12, 3.35)	0.37 (0.07, 1.94)	0.61 (0.11, 3.47)
--	0.08 (0.02, 0.40)	--	EDU + ATT	1.66 (0.61, 4.61)	1.29 (0.58, 2.80)	0.76 (0.38, 1.47)	1.26 (0.53, 2.93)
--	0.26 (0.06, 0.98)	--	EDU + TEC	0.78 (0.32, 1.76)	0.46 (0.21, 0.95)	0.75 (0.30, 1.83)	
--	0.16 (0.04, 0.58)	--	EDU	0.60 (0.37, 0.96)	0.98 (0.49, 1.98)		
--	0.10 (0.03, 0.35)	--		0.38 (0.19, 0.79)	0.62 (0.43, 0.87)	SOC	1.65 (1.01, 2.74)
--	0.14 (0.04, 0.53)	--		1.80 (0.66, 5.01)	0.57 (0.25, 1.33)	0.93 (0.54, 1.59)	1.50 (1.02, 2.29)
							TEC

	Self report
	Pill count

ATT + TEC + ECO	1.27 (0.08, 16.59)	0.46 (0.05, 3.42)	1.39 (0.06, 71.83)	0.27 (0.03, 1.88)	0.81 (0.10, 5.43)	0.51 (0.05, 4.17)	0.23 (0.03, 1.24)	0.51 (0.08, 2.88)
	ATT + TEC	0.36 (0.07, 1.79)	1.12 (0.04, 61.50)	0.21 (0.03, 1.55)	0.65 (0.08, 4.90)	0.39 (0.04, 3.67)	0.18 (0.03, 1.17)	0.39 (0.05, 2.88)
		ATT	3.05 (0.20, 116.85)	0.59 (0.18, 1.86)	1.77 (0.52, 6.26)	1.09 (0.24, 5.11)	0.49 (0.18, 1.28)	1.10 (0.35, 3.35)
			ECO	0.20 (0.01, 2.83)	0.59 (0.02, 8.07)	0.36 (0.01, 5.85)	0.16 (0.00, 2.01)	0.36 (0.01, 4.96)
				EDU + ATT + TEC	2.98 (1.00, 9.62)	1.84 (0.47, 8.07)	0.82 (0.37, 1.84)	1.86 (0.71, 5.00)
					EDU + ATT	0.62 (0.22, 1.75)	0.27 (0.13, 0.57)	0.62 (0.24, 1.52)
						EDU	0.45 (0.13, 1.36)	1.01 (0.27, 3.63)
							SOC	2.25 (1.33, 3.91)
								TEC

	MEMS
--	------

FIGURA 5.13 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES DO CASO 2
 As intervenções estão reportadas em ordem alfabética. Comparações entre intervenções devem ser lidas da esquerda para a direita. O valor de efeito (OR com 95% de CrI) para cada comparação está na célula em comum entre a intervenção da linha *versus* intervenção da coluna. Para todas as comparações, valores de OR menores que 1 favorecem a primeira intervenção (linha). Valores de OR maiores que 1 favorecem a segunda intervenção (coluna). Resultados significativos estão destacados. ATT: atitudinal; ECO: econômico; EDU: educacional; MEMS: *Medication Event Monitoring Systems*; *Pill count*: contagem de comprimidos; TEC: técnico; *Self report*: autorrelato; SOC: cuidado padrão
 FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

TABELA 5.3 – RESULTADOS DA ANÁLISE SUCRA

INTERVENÇÕES	MEDIDAS PARA AVALIAR A ADEÇÃO				
	AUTOR-RELATO	CONTAGEM COMPRIMIDOS	MEMS	MEDIDA COMPOSTA	MEDIDA COMPOSTA OBJ
ECO + TEC	--	99%	--	92%	91%
ECO	--	--	75%	76%	75%
ATT + TEC	--	--	77%	75%	75%
ATT + TEC + ECO	--	--	69%	68%	65%
EDU + TEC	67%	76%	--	53%	58%
ATT	64%	--	41%	45%	44%
EDU + ATT	34%	12%	65%	43%	51%
TEC	52%	46%	45%	40%	36%
EDU	54%	53%	45%	29%	30%
EDU + ATT + TEC	73%	--	20%	25%	17%
SOC	8%	12%	7%	3%	5%

SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*. O valor de SUCRA varia de 0% (ou seja, intervenção sempre em última posição) a 100% (ou seja, intervenção em primeira posição).

ATT: atitudinal; ECO: econômico; EDU: educacional; MEMS: *Medication Event Monitoring Systems*; *Pill count*: contagem de comprimidos; TEC: técnico; *Self report*: autorrelato; SOC: cuidado padrão.

FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

As duas medidas compostas (medida composta geral e medida composta objetiva) apresentaram resultados semelhantes para as redes (FIGURAS 5.12d 5.12e), para as análises de consistência e ordem de classificação (SUCRA), avaliando as mesmas 10 intervenções e cuidado padrão (n=91 e n=50 estudos incluídos, respectivamente). Para ambas as medidas, a intervenção econômico + técnico foi a melhor opção (cerca de 90% de probabilidade na análise SUCRA) (TABELA 5.3) e apresentou superioridade estatística (ver FIGURA 5.14) contra quase todas as outras intervenções e cuidado padrão com OR 95 % CrI variando de 0,09 (0,02 - 0,33) a 0,25 (0,05 - 0,98). As intervenções multicomponentes educacional + atitudinal e educacional + técnico, e os componentes individuais educacional e técnico foram estatisticamente melhores do que o cuidado padrão para ambas as medidas. Cuidado padrão foi classificado como a pior opção, com menos de 6% de probabilidade para ambas as medidas.

As análises adicionais do efeito dos componentes individuais de intervenções complexas na adesão dos pacientes usando diferentes medidas estão demonstradas na TABELA 5.4 (ver cálculos completos em APÊNDICE X). Sempre que relatado, o componente econômico, acompanhado pelo componente técnico apresentaram melhores resultados para o escore, à semelhança dos resultados obtidos nas redes de diferentes medidas. Componentes educacional ou atitudinal foram posicionados em seguida, com cuidado padrão sempre sendo considerada a última opção.

TABELA 5.4 – IMPACTO DOS COMPONENTES SIMPLES DAS INTERVENÇÕES COMPLEXAS NAS MEDIDAS DE ADESÃO

AUTORRELATO		CONTAGEM COMPRIMIDOS		MEMS		MEDIDA COMPOSTA		MEDIDA COMPOSTA OBJ	
<i>Econômico</i>	--	<i>Econômico</i>	1,00	<i>Econômico</i>	2,50	<i>Econômico</i>	2,33	<i>Econômico</i>	2,33
<i>Técnico</i>	2,67	<i>Técnico</i>	2,33	<i>Técnico</i>	4,25	<i>Técnico</i>	5,17	<i>Técnico</i>	5,17
<i>Educacional</i>	3,25	<i>Educacional</i>	3,33	<i>Atitudinal</i>	4,60	<i>Atitudinal</i>	6,00	<i>Atitudinal</i>	6,00
<i>Atitudinal</i>	3,33	<i>Atitudinal</i>	5,00	<i>Educacional</i>	6,00	<i>Educacional</i>	7,75	<i>Educacional</i>	7,50
<i>Soc</i>	7,00	<i>Soc</i>	6,00	<i>Soc</i>	9,00	<i>Soc</i>	11,0	<i>Soc</i>	11,0

O escore foi calculado com base na ordem de classificação (posição e frequência dos componentes individuais das intervenções). Valores menores representam maior impacto do componente nas intervenções para melhorar a adesão. Soc: cuidado padrão

FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

ATT + TEC + ECO	1.30 (0.11, 13.91)	0.49 (0.07, 2.78)	2.83 (0.28, 25.11)	1.70 (0.07, 71.09)	0.37 (0.05, 2.20)	0.57 (0.08, 3.24)	0.55 (0.07, 3.30)	0.41 (0.06, 2.21)	0.25 (0.04, 1.35)	0.46 (0.07, 2.46)
1.44 (0.11, 17.26)	ATT + TEC	0.37 (0.08, 1.79)	2.19 (0.26, 19.10)	1.30 (0.07, 56.82)	0.28 (0.05, 1.59)	0.44 (0.08, 2.48)	0.41 (0.07, 2.34)	0.31 (0.06, 1.59)	0.19 (0.04, 0.97)	0.34 (0.06, 1.78)
0.53 (0.07, 3.46)	0.37 (0.08, 1.70)	ATT	5.96 (1.37, 26.53)	3.36 (0.28, 115.75)	0.75 (0.34, 1.65)	1.18 (0.59, 2.34)	1.12 (0.54, 2.30)	0.84 (0.50, 1.42)	0.52 (0.33, 0.84)	0.93 (0.54, 1.64)
2.89 (0.31, 24.15)	1.99 (0.21, 18.51)	5.52 (1.07, 27.90)	ECO + TEC	0.58 (0.04, 23.76)	0.13 (0.03, 0.57)	0.16 (0.04, 0.69)	0.19 (0.04, 0.81)	0.14 (0.03, 0.57)	0.09 (0.02, 0.34)	0.16 (0.04, 0.60)
1.68 (0.09, 72.33)	1.21 (0.06, 55.11)	3.20 (0.24, 116.8)	0.59 (0.04, 20.50)	ECO	0.22 (0.01, 2.84)	0.29 (0.01, 3.37)	0.33 (0.01, 4.13)	0.25 (0.01, 2.79)	0.16 (0.00, 1.73)	0.28 (0.01, 3.20)
0.32 (0.04, 1.99)	0.22 (0.03, 1.43)	0.60 (0.20, 1.76)	0.11 (0.02, 0.50)	0.19 (0.01, 2.28)	EDU + ATT + TEC	1.30 (0.59, 2.87)	1.53 (0.65, 3.65)	1.12 (0.54, 2.31)	0.68 (0.34, 1.35)	1.24 (0.60, 2.59)
0.58 (0.08, 3.31)	0.40 (0.06, 2.60)	1.09 (0.38, 3.26)	0.20 (0.05, 0.85)	0.35 (0.01, 3.88)	1.81 (0.74, 4.77)	EDU + ATT	1.18 (0.62, 2.30)	0.87 (0.54, 1.38)	0.53 (0.35, 0.79)	0.96 (0.58, 1.56)
0.68 (0.09, 4.40)	0.47 (0.06, 3.23)	1.28 (0.38, 4.29)	0.25 (0.06, 0.98)	0.40 (0.01, 5.06)	2.14 (0.72, 6.18)	1.18 (0.46, 2.89)	EDU + TEC	0.75 (0.41, 1.35)	0.46 (0.27, 0.78)	0.83 (0.45, 1.52)
0.42 (0.06, 2.27)	0.29 (0.04, 1.83)	0.79 (0.29, 2.19)	0.14 (0.04, 0.58)	0.25 (0.01, 2.81)	1.32 (0.57, 3.14)	0.72 (0.40, 1.30)	0.62 (0.28, 1.39)	EDU	0.61 (0.47, 0.80)	1.11 (0.76, 1.65)
0.26 (0.04, 1.36)	0.18 (0.03, 1.08)	0.49 (0.19, 1.25)	0.09 (0.02, 0.33)	0.16 (0.01, 1.63)	0.82 (0.38, 1.77)	0.45 (0.26, 0.75)	0.38 (0.18, 0.82)	0.62 (0.43, 0.90)	SOC	1.82 (1.39, 2.40)
0.45 (0.07, 2.38)	0.31 (0.05, 1.94)	0.85 (0.31, 2.27)	0.16 (0.04, 0.56)	0.27 (0.01, 2.95)	1.42 (0.62, 3.32)	0.78 (0.41, 1.44)	0.66 (0.29, 1.53)	1.08 (0.65, 1.78)	1.73 (1.23, 2.45)	TEC
	Overall composite									
	Objective composite									

FIGURA 5.14 – RESULTADOS DA META-ANÁLISE DE MÚLTIPLAS COMPARAÇÕES PARA AS MEDIDAS DE ADESÃO COMPOSTAS

As intervenções estão reportadas em ordem alfabética. Comparações entre intervenções devem ser lidas da esquerda para a direita. O valor de efeito (OR com 95% de CrI) para cada comparação está na célula em comum entre a intervenção da linha *versus* intervenção da coluna. Para todas as comparações, valores de OR menores que 1 favorecem a primeira intervenção (linha). Valores de OR maiores que 1 favorecem a segunda intervenção (coluna). Resultados significativos estão destacados. ATT: atitudinal; ECO: econômico; EDU: educacional; MEMS: *Medication Event Monitoring Systems*; *Objective composite*: medida composta objetiva; *Overall composite*: medida composta geral; *Pill count*: contagem de comprimidos; TEC: técnico; *Self report*: autorrelato; SOC: cuidado padrão

FONTE: o autor (2018) ³⁶⁷

5.4.4 Discussão

Este estudo foi a primeira revisão sistemática com NMA a sintetizar evidências sobre o impacto de diferentes medidas de adesão usadas para avaliar a eficácia de intervenções complexas para melhorar a adesão à medicação de pacientes em um curto período de acompanhamento. A NMA é uma ferramenta estatística que está sendo cada vez mais utilizada para fornecer informações sobre os benefícios relativos de intervenções que nunca foram diretamente comparadas e para aumentar a precisão das estimativas de efeito combinando evidências diretas com indiretas ^{21,99}. Esta técnica já é amplamente utilizada para comparar o perfil de intervenções farmacológicas ¹⁸⁶, e também está sendo utilizada para avaliação da precisão de testes de diagnóstico e intervenções cirúrgicas ³⁶⁸⁻³⁷¹. No entanto, a avaliação de intervenções não farmacológicas complexas através de uma rede de comparações ainda é incomum ³⁷²⁻³⁷⁴, sendo que poucos estudos utilizando esta técnica no campo da adesão à medicação foram publicados até hoje ³⁶⁰⁻³⁶².

Intervenções complexas são geralmente descritas como aquelas que contêm vários componentes interativos, sendo geralmente incerto qual dos componentes fornece o maior efeito ou impacta mais no desfecho final. Assim, o reporte e a avaliação dessas intervenções não são tarefas fáceis, ainda mais porque sua eficácia e a replicabilidade dependem de como a intervenção foi planejada (por exemplo, escolha e número total de componentes principais) e fornecida ^{338,375}. Isso resulta em um número excessivo de intervenções diferentes disponíveis (com componentes individuais ou multicomponentes em diferentes combinações), o que pode limitar a capacidade de realizar uma meta-análise convencional, aumentando também a heterogeneidade entre os estudos ³⁷⁶⁻³⁷⁸. Nesse caso, o uso de NMA mostrou-se um método confiável e valioso para a avaliação comparativa de intervenções complexas desenhadas para melhorar a adesão à medicação do paciente. No presente estudo, cinco redes robustas envolvendo um máximo de 91 estudos e comparando 10 diferentes intervenções complexas (incluindo intervenções individuais e multicomponentes) e cuidado padrão foram construídas.

Outro parâmetro que geralmente está relacionado ao aumento considerável na heterogeneidade entre os estudos dessa área, é o uso de uma variedade de

medidas para avaliar a adesão à medicação ³⁵³. Medições subjetivas, tais como auto-relato e avaliações de profissionais de saúde, exigem que o médico ou o próprio paciente avaliem o comportamento de tomada da medicação ³⁷⁹. A desvantagem mais comum neste caso é que os pacientes tendem a subnotificar a não-adesão à medicação para evitar a desaprovação dos profissionais de saúde. No entanto, o baixo custo, a simplicidade e o *feedback* em tempo real desses métodos contribuíram para o seu uso generalizado ^{380,381}. Medidas objetivas, incluindo contagens de comprimidos, monitoramento eletrônico, análise de banco de dados secundário e medidas bioquímicas, são consideradas um progresso em relação às medidas subjetivas, sendo seus resultados mais confiáveis ^{354,382}. Uma revisão de estudos comparando MEMS com outros métodos relatou, por exemplo, que a adesão foi superestimada em 17% dos casos quando utilizadas medidas de autorrelato e em 8% quando feita somente contagem de comprimidos ³⁵⁹. No entanto, outros estudos demonstram que, quando bem aplicadas, essas medidas (objetivas e subjetivas) podem apresentar moderada a alta correlação ³⁸³⁻³⁸⁶. Ademais, alguns pesquisadores afirmam que o uso de medidas multi-subjetivas pode ter maior sensibilidade sobre o emprego de uma única medida objetiva ^{354,385}.

No presente estudo, pequenas diferenças entre as taxas de adesão entre medidas subjetivas e objetivas foram encontradas, com padrões semelhantes entre as medidas nas análises de consistência da NMA. Além disso, uma análise mais aprofundada dos estudos primários relatando mais de uma medida revelou que as taxas de adesão foram semelhantes entre diferentes medidas ³⁸⁷⁻³⁸⁹. Assim, é possível que vários métodos de adesão possam ser empregados de maneira semelhante e efetivamente para avaliar o impacto de uma determinada intervenção. No entanto, para que isso ocorra, as medidas e seus métodos de avaliação devem ser totalmente descritos no estudo. Além disso, definições operacionais padronizadas do que é a adesão à medicação devem ser reportadas. Isso facilitaria comparações entre estudos e cenários de adesão ³⁹⁰. A qualidade metodológica e de reporte dos estudos incluídos nesta revisão sistemática foi considerada moderada, com alguns domínios com risco de viés não claro e outros com alto risco de viés, principalmente devido a dados incompletos ou reporte inadequado.

Uma solução alternativa para analisar a adesão dos pacientes à medicação quando os dados dos estudos são heterogêneos pode ser o uso combinado de medidas que mensuram a adesão ³⁸⁵. Alguns autores recomendaram, previamente, o desenvolvimento de uma medida composta para o estabelecimento de um cenário mais amplo e detalhado da adesão à medicação ³⁵³. No presente estudo, uma medida composta geral (representando medidas objetivas e subjetivas) e uma medida composta objetiva (representando contagem de comprimidos e MEMS) foram desenvolvidas. Os resultados obtidos para essas duas medidas compostas foram semelhantes e refletiram os resultados de cada medida isolada, o que reforça a possibilidade de combinação de medidas. Além disso, as medidas compostas permitiram a comparação de mais intervenções em um único modelo, o que possibilitou a obtenção de outras diferenças estatísticas nas NMA.

No geral, para todas as medidas de adesão (independentemente de qual foi utilizada), os resultados das NMA demonstraram que algumas intervenções (educacional + técnico; educacional; técnico) tiveram desempenho significativamente melhor do que os cuidados usuais (cuidado padrão). A intervenção econômico + técnico foi a única considerada superior a todas as outras intervenções e cuidados usuais. Os resultados da pontuação criada (score) também demonstraram fortes evidências de que os componentes econômico e técnico das intervenções tiveram um melhor desempenho do que educacional ou atitudinal para melhorar a adesão dos pacientes em um período curto de acompanhamento. Os cuidados usuais (cuidado padrão) sempre foram classificados como a última opção. Esses resultados estão em desacordo com aqueles em alguns estudos primários e meta-análises previamente publicadas que destacam a contribuição de componentes técnicos ou financeiros em intervenções complexas ^{360,361,363,391}. Entretanto, o presente estudo difere de publicações anteriores ^{349,392} que não encontraram diferenças significativas entre as intervenções complexas. Isso pode ser parcialmente explicado pela abordagem analítica mais ampla empregada no presente estudo (NMA), a quantidade de estudos incluídos, o desenvolvimento de uma medida composta, a categorização das intervenções utilizada e o curto período de tempo considerado para as análises. Sabe-se que a não-adesão à medicação é afetada por múltiplos determinantes, incluindo a duração do tratamento e os principais componentes das intervenções ^{343,347}. Mais

estudos que avaliem o efeito de intervenções complexas a longo prazo nas taxas de adesão à medicação devem ser conduzidos, utilizando, por exemplo, técnicas como NMA. Além disso, deve-se ter em conta que determinadas intervenções complexas podem ter efeitos diferentes para cada condição clínica (p. ex. cardiovascular *versus* desordens neuropsiquiátricas) associada à não adesão ^{393,394}.

Os resultados do presente estudo têm implicações metodológicas e clínicas. A principal força deste trabalho é a avaliação de grandes redes de evidências para diferentes medidas de adesão, o que permitiu uma ampla análise do perfil de diferentes intervenções complexas (com componentes individuais e multicomponentes). O uso contínuo de métodos estatísticos robustos para comparar o efeito de intervenções complexas é fortemente recomendado para futuros estudos. O emprego de uma medida composta parece razoável para explicar qualquer medida de adesão, porém, avaliações com estudos mais longos (ou seja, de acompanhamento superior a três meses) devem ser realizadas para comprovar esses dados iniciais. Sempre que possível, a definição das medidas de desfecho (adesão) e das intervenções complexas para avaliação de adesão devem ser padronizadas durante a condução e relato de estudos para melhorar a qualidade metodológica e comparabilidade entre dados e, conseqüentemente, permitir a formulação de recomendações sobre as intervenções.

O presente estudo tem algumas limitações. Para auxiliar a interpretabilidade, as intervenções complexas foram agrupadas em quatro categorias principais, com base na literatura; porém, uma abordagem diferente de categorização poderia alterar alguns resultados. A qualidade metodológica da evidência existente limitou a realização de algumas das análises. Muito poucos ensaios clínicos estão disponíveis para algumas das intervenções avaliadas e nem todas as combinações possíveis de componentes principais puderam ser avaliadas para todas as medidas de adesão. Apenas estudos realizando avaliações de curto prazo da adesão dos pacientes foram incluídos, a fim de manter um período homogêneo de avaliação. Outros resultados podem ser obtidos para diferentes períodos de acompanhamento.

5.4.5 Conclusão

O uso da técnica de NMA permitiu comparar diferentes medidas de adesão para diversas intervenções complexas, com a obtenção de redes robustas e resultados consistentes. Diferentes medidas de adesão produziram resultados semelhantes, e o uso de medidas compostas revelou-se como alternativa confiável para estabelecer um cenário mais amplo e detalhado da adesão medicamentosa. Intervenções com componentes econômico ou técnico parecem impactar mais na adesão à medicação em estudos de curto prazo. A eficácia comparativa dos componentes das intervenções deve ser investigada em estudos de longo prazo.

6 COMENTÁRIOS FINAIS

A presente tese reúne os resultados de diferentes pesquisas conduzidas sobre o uso das meta-análises em rede na área da saúde, com um capítulo introdutório (Capítulo 1) contendo os principais conceitos epidemiológicos, estatísticos e pressupostos subjacentes a essa técnica. As NMA têm sido amplamente utilizadas para síntese de evidência, com um aumento significativo de publicações em todo o mundo nos últimos dez anos, especialmente em países em desenvolvimento, como a China (vide Capítulo 2).

As meta-análises em rede são uma ferramenta aparentemente versátil, de baixo custo relativo e cujos resultados podem ser obtidos de maneira rápida, possibilitando a comparação de diferentes tipos de tecnologias em saúde (como por exemplo medicamentos, intervenções não-farmacológicas, procedimentos cirúrgicos, testes diagnósticos) em um único modelo, como evidenciado nos dois estudos práticos conduzidos no Capítulo 5. O primeiro caso exemplificou a aplicação da meta-análise em rede para avaliação de diferentes formulações de um mesmo medicamento. Adicionalmente, foi demonstrada a viabilidade de combinação dessa técnica com outras ferramentas estatísticas, como análises ou modelos de decisão e aceitabilidade. O aprimoramento e a associação de técnicas estatísticas para a avaliação de tecnologias em saúde têm sido essenciais para obtenção de resultados mais fidedignos, com melhores apresentações do perfil benefício-risco de cada tecnologia disponível, o que permite, conseqüentemente, tomadas de decisão em saúde mais conscientes. Por sua vez, o segundo estudo do Capítulo 5 validou o uso das meta-análises em rede como ferramenta inovadora para avaliação de grandes redes de evidências sobre o efeito de intervenções não farmacológicas complexas (com componentes individuais e multicomponentes), como aquelas utilizadas para aumentar a adesão de pacientes à medicação. Isso é importante devido à necessidade atual de métodos estatísticos mais robustos para demonstrar o real efeito de intervenções complexas em desfechos em saúde.

Entretanto, esses estudos de caso confirmaram um problema frequentemente mencionado na literatura: a baixa/moderada qualidade metodológica dos estudos primários incluídos nas análises. Embora as meta-análises em rede tenham o

potencial de fornecer resultados mais precisos do que aqueles provenientes apenas de evidências diretas, o ganho incremental só ocorre de forma confiável quando pelo menos dois estudos *head-to-head* bem conduzidos estão disponíveis na literatura. Isso porque, como descrito no Capítulo 1, as meta-análises em rede dependem das informações provenientes de fontes primárias, incluindo tipo e quantidade de estudos, comparações e relações entre tratamentos, e qualidade da evidência. Devido à maior complexidade e multiplicidade de comparações existentes, com uso de modelos de inferência mais elaborados (como o Bayesiano), as meta-análises em rede adotam pressupostos (similaridade, homogeneidade, transitividade) que devem ser seguidos com um elevado rigor metodológico pelos pesquisadores para garantia da credibilidade e reprodutibilidade dos resultados.

Contudo, como demonstrado na revisão sistemática de meta-análises em rede de intervenções farmacológicas conduzida no Capítulo 2 e atualizada no Capítulo 3, diversos problemas na condução e reporte dos estudos ainda persistem, com nenhum fator específico associado às diferenças de qualidade entre meta-análises em rede, apesar da recente publicação das recomendações PRISMA-NMA. Esses problemas incluem: falta de critérios objetivos para elegibilidade das tecnologias em saúde na rede, descrição superficial dos processos de condução da revisão sistemática, ausência no detalhamento das análises estatísticas, escassez na disponibilização de dados brutos ou material suplementar à pesquisa. Outra grande falha encontrada foi a orientação limitada existente para os pesquisadores sobre a melhor forma de apresentar a meta-análise em rede em um formato acessível aos usuários finais da informação, incluindo profissionais da saúde, gestores e políticos. Mais de metade das meta-análises em rede reunidas no Capítulo 3 apresentavam problemas relacionados ao diagrama da rede e descrição da sua geometria, sendo essa situação, portanto, mais bem explorada no Capítulo 4. Considerando esse ponto como uma das principais lacunas atuais na área de prática baseada em evidências, foram propostas métricas simples e inéditas de geometria de rede para uma apresentação e descrição padronizadas das estruturas das redes, o que pode contribuir para a interpretação da evidência final e reprodutibilidade do estudo.

Assim, devido à importância atual das meta-análises em rede para prática baseada em evidências, aliada à sua rápida disseminação e aprimoramento contínuo

dos modelos estatísticos, além da possibilidade de combinação com outras ferramentas, esforços devem ser voltados para assegurar a qualidade na condução e reporte das publicações, a qual ainda é considerada sub-ótima. Editores, revisores de revistas científicas e órgãos de financiamento de pesquisa devem incentivar autores a consultar ferramentas adicionais para aumentar a transparência, reprodutibilidade e qualidade das pesquisas. O preenchimento de declarações como PRISMA-NMA deve ser obrigatório quando da submissão do artigo. Ademais, como descrito nos Capítulos 2 e 3, a literatura ainda carece do desenvolvimento e validação de uma ferramenta de avaliação de qualidade metodológica específica para meta-análises em rede.

A presente tese tem potencial em contribuir com a literatura científica a medida que mapeia as características das meta-análises em rede de intervenções farmacológicas publicadas até o presente momento; exemplifica a aplicação das meta-análises em rede em diferentes cenários de saúde; e explora alternativas para aperfeiçoar a condução e reporte deste tipo de estudo.

REFERÊNCIAS

1. SACKETT, D. *et al.* **Evidence-based medicine: how to practice and teach**. 2nd. London: Churchill Livingstone, 2000.
2. CLAXTON, K. *et al.* Informing a decision framework for when NICE should recommend the use of health technologies only in the context of an appropriately designed programme of evidence development. **Health Technology Assessment**, v. 16, n. 46, p.1-323, 2012.
3. DJULBEGOVIC, B.; GUYATT, G. H. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. **The Lancet**, v.22, n. 390, p.415-423, 2017.
4. IOANNIDIS, J. P. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. **The Milbank Quarterly**, v. 94, n. 3, p.485-514, 2016.
5. MANCHIKANTI, L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. **Pain Physician**, v. 11, n. 2, p.161-86, 2008.
6. SACKETT, D. L. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **The British Medical Journal**, v. 312, p.71-72, 1996.
7. ELLIOTT, J. H. *et al.* Living systematic reviews: an emerging opportunity to narrow the evidence-practice gap. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 2, 2014.
8. GARATTINI, S. *et al.* Evidence-based clinical practice: Overview of threats to the validity of evidence and how to minimise them. **European Journal of Internal Medicine**, v. 32, p.13-21, 2016.
9. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0**. Copenhagen: The Nordic Cochrane Group, 2011.
10. KHALID, S. K.; KUNZ, R.; ANTES, G. Five steps to conducting a systematic review. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 96, p.118-121, 2003.
11. UMAN, L. S. Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Journal of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, n. 1, p.57-59, 2011.
12. LAWS, A.; KENDALL, R.; HAWKINS, N. A. Comparison of National Guidelines for Network Meta-Analysis. **Value in Health**, v. 17, n. 5, p.642-654, 2014.
13. GUREVITCH, J. *et al.* Meta-analysis and the science of research synthesis. **Nature**, v. 555, n. 7695, p.175-182, 2018.
14. TONIN, F. S.; ROTTA, I.; PONTAROLO, R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 15, n. 1, p.943, 2017.
15. BRIGNARDELLO-PETERSEN, R.; ROCHWERG, B.; GUYATT, G. H. What is a network meta-analysis and how can we use it to inform clinical practice? **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, v. 124, n. 12, 2014.
16. CATALA-LOPEZ, F. *et al.* Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. **Rheumatology International**, v. 34, n. 11, p.1489-1496, 2014.
17. DONEGAN, S. *et al.* Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. **Research Synthesis Methods**, v. 4, n. 4, p.291-323, 2013.
18. EFTHIMIOU, O. *et al.* GetReal in network meta-analysis: a review of the methodology. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 3, p. 236-263, 2016.

19. KIEFER, C.; STURTZ, S.; BENDER, R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 47, p.803-8, 2015.
20. JANSEN, J. P.; NACI, H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? It all depends on the distribution of effect modifiers. **BMC Medicine**, v. 11, v.159, 2013.
21. TONIN, F. S. *et al.* Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. **Pharmacy Practice (Granada)**, v. 15, n. 1, p.943, 2017.
22. HOUAISS, A. **Evidência**. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva, 2001.
23. MASIC, I.; MIOKOVIC, M.; MUHAMEDAGIC, B. Evidence based medicine - new approaches and challenges. **Acta Informatica Medica**, v. 16, n. 4, p.219-25, 2008.
24. YASSERI, S. Evidence-based practice in subsea engineering. **Underwater Technology**, v. 32, n. 4, p.231-244, 2015.
25. PETERS, R. H. *et al.* Evidence-based treatment and supervision practices for co-occurring mental and substance use disorders in the criminal justice system. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, v. 43, n. 4, p.475-488, 2017.
26. PRENDERGAST, M. L. Issues in defining and applying evidence-based practices criteria for treatment of criminal-justice involved clients. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. Suppl 7, p.10-18, 2011.
27. BANTA, D. The development of health technology assessment. **Health Policy**, v. 63, p.121-132, 2003.
28. EDDY, D. Health technology assessment and evidence-based medicine: what are we talking about? **Value Health**, v. 12 Suppl 2, p.S6-7, 2009.
29. LUCE, B. R. *et al.* EBM, HTA, and CER: clearing the confusion. **The Milbank Quarterly**, v. 88, n. 2, p.256-276, 2010.
30. O'DONNELL, J. C. *et al.* Health technology assessment: lessons learned from around the world--an overview. **Value Health**, v. 12 Suppl 2, p.S1-5, 2009.
31. DRUMMOND, M. F. *et al.* Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. **International Journal of Technology Assessment Health Care**, v. 24, n. 3, p.244-258, 2008.
32. KELLY, M. P.; MOORE, T. A. The judgement process in evidence-based medicine and health technology assessment. **Social Theory & Health**, v. 10, n. 1, p.1-19, 2012.
33. VETTER, T. R.; JESSER, C. A. Fundamental Epidemiology Terminology and Measures: It Really Is All in the Name. **Anesthesia & Analgesia**, v. 125, n. 6, p. 2146-2151, 2017.
34. MUNNANGI, S.; BOKTOR, S. W. **Epidemiology, Study Design**. Treasure Island, Florida: StatPearls, 2018.
35. NGUYEN, T. L. *et al.* Magnitude and direction of missing confounders had different consequences on treatment effect estimation in propensity score analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 87, p.87-97, 2017.
36. THIESE, M. S. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochemia Medica (Zagreb)**, v. 24, n. 2, p.199-210, 2014.
37. WHITE, C.; BAILAR, J. C., 3RD. Retrospective and prospective methods of studying association in medicine. **American Journal of Public Health**, v. 46, n. 1, p.35-44, 1956.
38. BAILAR, J. C. *et al.* Studies without internal controls. **The New England Journal of Medicine**, v. 311, n. 3, p.156-162, 1984.

39. DIPIETRO, N. A. Methods in epidemiology: observational study designs. **Pharmacotherapy**, v. 30, n. 10, p.973-984, 2010.
40. TENNY, S.; BHIMJI, S. S. **Case Control Studies**. Treasure Island, Florida: StatPearls, 2018
41. SPIETH, P. M. *et al.* Randomized controlled trials - a matter of design. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 12, p.1341-1349, 2016.
42. SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. **The Lancet**, v. 359, n. 9305, p.515-519, 2002.
43. ROTHWELL, P. M. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". **The Lancet**, v. 365, n. 9453, p.82-93, 2005.
44. SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Blinding in randomised trials: hiding who got what. **The Lancet**, v. 359, n. 9307, p.696-700, 2002.
45. CLARK, T.; DAVIES, H.; MANSMANN, U. Five questions that need answering when considering the design of clinical trials. **Trials**, v. 15, p.286, 2014.
46. STEEN, R. G.; DAGER, S. R. Evaluating the evidence for evidence-based medicine: are randomized clinical trials less flawed than other forms of peer-reviewed medical research? **The FASEB Journal**, v. 27, n. 9, p.3430-3436, 2013.
47. HARTLING, L.; VANDERMEER, B.; FERNANDES, R. M. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of approaches to knowledge synthesis. **Evidence-Based Child Health**, v. 9, n. 2, p.486-494, 2014.
48. MURAD, M. H. *et al.* New evidence pyramid. **Evidence-Based Medicine**, v. 21, n. 4, p.125-127, 2016.
49. ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p.19-32, 2005.
50. LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. L. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 69, 2010.
51. BORNER, K. *et al.* Design and update of a classification system: the UCSD map of science. **PLoS One**, v. 7, n. 7, 2012.
52. BOYACK, K.; KLAIVANS, R.; BORNER, K. Mapping the backbone of science. **Scientometrics**, v. 64, n. 3, p.351-374, 2005.
53. PETERSON, J. *et al.* Understanding scoping reviews: Definition, purpose, and process. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 29, n. 1, p.12-16, 2017.
54. THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **The Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual 2015 - Methodology for JBI Scoping Reviews**. Adelaide, Australia: The Joanna Briggs Institute, 2015.
55. LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, 2009.
56. MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 62, n. 10, p.1006-1012, 2009.
57. SONG, F. *et al.* Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. **Health Technology Assessment**, v. 14, n. 8, 1-193, 2010.
58. KUNG, J. *et al.* From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple

- Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. **The Open Dentistry Journal**, v. 4, p.84-91, 2010.
59. MOHER, D. *et al.* Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 3, 2007.
 60. GARG, A. X.; HACKAM, D.; TONELLI, M. Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 3, n. 1, p.253-260, 2008.
 61. EQUATOR NETWORK. **Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research**. Disponível em: www.equator-network.org/
 62. COOKE, A.; SMITH, D.; BOOTH, A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. **Qualitative Health Research**, v. 22, n. 10, p.1435-1443, 2012.
 63. METHLEY, A. M. *et al.* PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. **BMC Health Services Research**, v. 14, p.579, 2014.
 64. ATKINSON, K. M. *et al.* Reporting standards for literature searches and report inclusion criteria: making research syntheses more transparent and easy to replicate. **Research Synthesis Methods**, v. 6, n. 1, p.87-95, 2015.
 65. FALAGAS, M. E. *et al.* Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 2, p.338-342, 2008.
 66. ZARIN, D. A. *et al.* The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 9, p.852-860, 2011.
 67. JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p.1-12, 1996.
 68. ZENG, X. *et al.* The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 8, n. 1, p.2-10, 2015.
 69. ANDREWS, J. C. *et al.* GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 66, n. 7, p.726-735, 2013.
 70. DJULBEGOVIC, B. *et al.* Impact of quality of evidence on the strength of recommendations: an empirical study. **BMC Health Services Research**, v. 9, v.120, 2009.
 71. GUYATT, G. *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 64, n. 4, p.383-394, 2011.
 72. AHMADZAI, N. *et al.* A surveillance system to assess the need for updating systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 2, n.104, 2013.
 73. GARRITTY, C. *et al.* Updating systematic reviews: an international survey. **PLoS One**, v. 5, n. 4, 2010.
 74. MOHER, D. *et al.* When and how to update systematic reviews. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.23 n. 1, 2008.
 75. SHEA, B. J. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n.10, 2007.
 76. GRECO, T. *et al.* Meta-analysis: pitfalls and hints. **Heart, Lung and Vessels**, v. 5, n. 4, p.219-225, 2013.

77. LAKENS, D.; HILGARD, J.; STAAKS, J. On the reproducibility of meta-analyses: six practical recommendations. **BMC Psychology**, v. 4, n. 1, 2016.
78. SPIEGELMAN, D.; VANDERWEELE, T. J. Evaluating Public Health Interventions: 6. Modeling Ratios or Differences? Let the Data Tell Us. **American Journal of Public Health**, v. 107, n. 7, p.1087-1091, 2017.
79. CHANG, B. H.; WATERNAUX, C.; LIPSITZ, S. Meta-analysis of binary data: which within study variance estimate to use? **Statistics in Medicine**, v. 20, n. 13, p.1947-1956, 2001.
80. BROCKWELL, S. E.; GORDON, I. R. A comparison of statistical methods for meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 20, n. 6, p.825-840, 2001.
81. FLEISS, J. L. The statistical basis of meta-analysis. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 2, n. 2, p.121-145, 1993.
82. IALONGO, C. Understanding the effect size and its measures. **Biochemia Medica (Zagreb)**, v. 26, n. 2, p.150-163, 2016.
83. SULLIVAN, G. M.; FEINN, R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. **The Journal of Graduate Medical Education**, v. 4, n. 3, p.279-282, 2012.
84. OLEJNIK, S.; ALGINA, J. Measures of Effect Size for Comparative Studies: Applications, Interpretations, and Limitations. **Contemporary Educational Psychology**, v. 25, n. 3, p.241-286, 2000.
85. SCHMIDT, F. L.; OH, I. S.; HAYES, T. L. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, v. 62, n.1, p.97-128, 2009.
86. DERSIMONIAN, R.; KACKER, R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. **Contemporary Clinical Trials**, v. 28, n. 2, p.105-114, 2007.
87. BAX, L. *et al.* More than numbers: the power of graphs in meta-analysis. **American Journal Epidemiology**, v. 169, n. 2, p.249-255, 2009.
88. KNAPP, G.; BIGGERSTAFF, B. J.; HARTUNG, J. Assessing the amount of heterogeneity in random-effects meta-analysis. **Biometrical Journal**, v. 48, n. 2, p.271-285, 2006.
89. HIGGINS, J. P.; WHITEHEAD, A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 15, n. 24, p.2733-2749, 1996.
90. BORENSTEIN, M. *et al.* Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity. **Research Synthesis Methods**, v. 8, n. 1, p.5-18, 2017.
91. INTHOUT, J. *et al.* Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. **BMJ Open**, v. 6, n. 7, 2016.
92. BROOKES, S. T. *et al.* Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. **Health Technology Assessment**, v. 5, n. 33, p.1-56, 2001.
93. ATAL, I. *et al.* The statistical significance of meta-analyses is frequently fragile: definition of a fragility index for meta-analyses. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 111, p.32-40, 2019.
94. KIM, H. *et al.* Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. **The British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 1, p.116-121, 2014.
95. FISHER, L. D.; GENT, M.; BULLER, H. R. Active-control trials: how would a new agent compare with placebo? A method illustrated with clopidogrel, aspirin, and placebo. **American Heart Journal**, v. 141, n. 1, p.26-32, 2001.

96. POCOCK, S. J.; GERSH, B. J. Do current clinical trials meet society's needs?: a critical review of recent evidence. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 64, n. 15, p.1615-1628, 2014.
97. SUTTON, A. J.; HIGGINS, J. P. Recent developments in meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 27, n. 5, p.625-650, 2008.
98. CIPRIANI, A. *et al.* Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 2, p.130-137, 2013.
99. BHATNAGAR, N.; LAKSHMI, P. V.; JEYASHREE, K. Multiple treatment and indirect treatment comparisons: An overview of network meta-analysis. **Perspectives in Clinical Research**, v. 5, n. 4, p.154-158, 2014.
100. BUCHER, H. C. *et al.* The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 50, n. 6, p.683-691, 1997.
101. HASSELBLAD, V. Meta-analysis of multitreatment studies. **Medical Decision Making**, v. 18, n. 1, p.37-43, 1998.
102. HASSAN, S.; N, R.; NAIR, N. S. Methodological considerations in network meta-analysis. **International Journal of Medical Science and Public Health**, v. 4, n. 5, p.588-594, 2015.
103. LUMLEY, T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 16, p.2313-2324, 2002.
104. JANSEN, J. P. *et al.* Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: an introduction to mixed treatment comparisons. **Value in Health**, v. 11, n. 5, p.956-964, 2008.
105. LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 23, n. 20, p.3105-3124, 2004.
106. SOBIERAJ, D. M. *et al.* Methods used to conduct and report Bayesian mixed treatment comparisons published in the medical literature: a systematic review. **BMJ Open**, v. 3, n. 7, 2013.
107. CHAIMANI, A. *et al.* Graphical tools for network meta-analysis in STATA. **PLoS One**, v. 8, n. 10, 2013.
108. CHUNG, H.; LUMLEY, T. Graphical exploration of network meta-analysis data: the use of multidimensional scaling. **Clinical Trials**, v. 5, n. 4, p.301-307, 2008.
109. RUCKER, G.; SCHWARZER, G. Automated drawing of network plots in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p.94-107, 2016.
110. CALDWELL, D. M. An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 3, n.109, 2014.
111. GRECO, T. *et al.* A multilevel approach to network meta-analysis within a frequentist framework. **Contemporary Clinical Trials**, v. 42, p.51-59, 2015.
112. GRECO, T. *et al.* A Bayesian network meta-analysis for binary outcome: how to do it. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 25, n. 5, p.1757-1773, 2016.
113. GREENLAND, S.; POOLE, C. Living with p values: resurrecting a Bayesian perspective on frequentist statistics. **Epidemiology**, v. 24, n. 1, p.62-8, 2013.
114. HONG, H. *et al.* Comparing Bayesian and frequentist approaches for multiple outcome mixed treatment comparisons. **Medical Decision Making**, v. 33, n. 5, p.702-714, 2013.
115. PAULINO, C. D.; TURKMAN, M. A. A.; MURTEIRA, B. **Estatística Bayesiana**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

116. WAGENMAKERS, E. J. *et al.* Bayesian Versus Frequentist Inference. In: HOIJTINK, H., KLUGKIST, I. e BOELEN, P. A. (Ed.). **Bayesian Evaluation of Informative Hypotheses - Statistics for Social and Behavioral Sciences**. New York: Springer, 2008. p. 181-207.
117. LIN, R.; YIN, G. Bayes factor and posterior probability: Complementary statistical evidence to p-value. **Contemporary Clinical Trials**, v. 44, p.33-35, 2015.
118. AICKIN, M. Bayes without priors. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 57, n. 1, p.4-13, 2004.
119. SKREPNEK, G. H. The contrast and convergence of Bayesian and frequentist statistical approaches in pharmacoeconomic analysis. **Pharmacoeconomics**, v. 25, n. 8, p.649-664, 2007.
120. STURTZ, S.; BENDER, R. Unsolved issues of mixed treatment comparison meta-analysis: network size and inconsistency. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 4, p.300-311, 2012.
121. VERONIKI, A. A. *et al.* Evaluation of inconsistency in networks of interventions. **International Journal Epidemiology**, v. 42, n. 1, p.332-345, 2013.
122. NIKOLAKOPOULOU, A.; MAVRIDIS, D.; SALANTI, G. Planning future studies based on the precision of network meta-analysis results. **Statistics in Medicine**, v. 6, 2015.
123. REKEN, S. *et al.* Assumptions of Mixed Treatment Comparisons in Health Technology Assessments - Challenges and Possible Steps for Practical Application. **PLoS One**, v. 11, n. 8, 2016.
124. DIAS, S. *et al.* Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Medical Decision Making**, v. 33, n. 5, p.607-617, 2013.
125. DIAS, S. *et al.* Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 29, n. 7-8, p.932-944, 2010.
126. VAN VALKENHOEF, G. *et al.* Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p.80-93, 2016.
127. YU-KANG, T. Node-Splitting Generalized Linear Mixed Models for Evaluation of Inconsistency in Network Meta-Analysis. **Value in Health**, v. 19, n. 8, p.957-963, 2016.
128. HUTTON, B. *et al.* The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p.777-784, 2015.
129. CORNELL, J. E. The PRISMA extension for network meta-analysis: bringing clarity and guidance to the reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p.797-798, 2015.
130. MAVRIDIS, D. *et al.* Allowing for uncertainty due to missing continuous outcome data in pairwise and network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 34, n. 5, p.721-741, 2015.
131. JANSEN, J. P. *et al.* Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. **Value in Health**, v. 14, n. 4, p.417-428, 2011.
132. MBUAGBAW, L. *et al.* Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, p.79, 2017.

133. VAN VALKENHOEF, G. *et al.* Automating network meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 4, p.285-299, 2012.
134. VAN VALKENHOEF, G. *et al.* ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. **Decision Support Systems**, v. 55, n. 2, p.459-475, 2013.
135. STEPHENSON, M.; FLEETWOOD, K.; YELLOWLEES, A. Alternatives To Winbugs for Network Meta-Analysis. **Value in Health**, v. 18, n. 7, 2015.
136. RUCKER, G.; CATES, C. J.; SCHWARZER, G. Methods for including information from multi-arm trials in pairwise meta-analysis. **Research Synthesis Methods**, v. 8, n. 4, p.392-403, 2017.
137. BROWN, S. *et al.* A Microsoft-Excel-based tool for running and critically appraising network meta-analyses- an overview and application of NetMetaXL. **Systematic Reviews**, v. 3, n.110, 2014.
138. LIN, L. *et al.* Performing Arm-Based Network Meta-Analysis in R with the pcnetmeta Package. **Journal of Statistical Software**, v. 80, 2017.
139. NEUPANE, B. *et al.* Network meta-analysis using R: a review of currently available automated packages. **PLoS One**, v. 9, n. 12, 2014.
140. RIAZ, I. B. *et al.* Disorganized Systematic Reviews and Meta-analyses: Time to Systematize the Conduct and Publication of These Study Overviews? **The American Journal of Medicine**, v. 129, n. 3, p.339, 2016.
141. TEBALA, G. D. What is the future of biomedical research? **Medical Hypotheses**, v. 85, n. 4, p.488-490, 2015.
142. PAGE, M. J. *et al.* Reproducible research practices are underused in systematic reviews of biomedical interventions. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 94, p.8-18, 2018.
143. MEERPOHL, J. J. *et al.* Evidence-informed recommendations to reduce dissemination bias in clinical research: conclusions from the OPEN (Overcome failure to Publish nEgative fiNdings) project based on an international consensus meeting. **BMJ Open**, v. 5, n. 5, 2015.
144. SULLIVAN, S. M.; COYLE, D.; WELLS, G. What guidance are researchers given on how to present network meta-analyses to end-users such as policymakers and clinicians? A systematic review. **PLoS One**, v. 9, n. 12, 2014.
145. BAFETA, A. *et al.* Analysis of the systematic reviews process in reports of network meta-analyses: methodological systematic review. **BMJ**, v. 347, 2013.
146. CALDWELL, D. M.; DIAS, S.; WELTON, N. J. Extending Treatment Networks in Health Technology Assessment: How Far Should We Go? **Value in Health**, v. 18, n. 5, p.673-681, 2015.
147. CARROLL, K.; HEMMINGS, R. On the need for increased rigour and care in the conduct and interpretation of network meta-analyses in drug development. **Pharmaceutical Statistics**, v. 15, n. 2, p.135-142, 2016.
148. LEUCHT, S. *et al.* Network meta-analyses should be the highest level of evidence in treatment guidelines. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 266, n. 6, p.477-480, 2016.
149. OLFSON, M.; MARCUS, S. C. Decline in placebo-controlled trial results suggests new directions for comparative effectiveness research. **Health Affairs (Millwood)**, v. 32, n. 6, p.1116-1125, 2013.
150. DIAS, S.; ADES, A. E. Absolute or relative effects? Arm-based synthesis of trial data. **Research Synthesis Methods**, v. 7, n. 1, p.23-28, 2016.

151. VERONIKI, A. A. *et al.* The rank-heat plot is a novel way to present the results from a network meta-analysis including multiple outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 76, p.193-199, 2016.
152. SALANTI, G. *et al.* Evaluation of networks of randomized trials. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 17, n. 3, p.279-301, 2008.
153. BAFETA, A. *et al.* Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review. **BMJ**, v. 348, p.1-9, 2014.
154. TONIN, F. S. *et al.* Mapping the characteristics of network meta-analyses on drug therapy: A systematic review. **PLoS One**, v. 13, n. 4, 2018.
155. KING, D. A. The scientific impact of nations. **Nature**, v. 430, n. 6997, p.311-316, 2004.
156. JEFFERSON, O. A. *et al.* Mapping the global influence of published research on industry and innovation. **Nature Biotechnology**, v. 36, n. 1, p.31-39, 2018.
157. CATALA-LOPEZ, F. *et al.* Global collaborative networks on meta-analyses of randomized trials published in high impact factor medical journals: a social network analysis. **BMC Medicine**, v. n.15, 2014.
158. OLIVER, S. *et al.* Capacity for conducting systematic reviews in low- and middle-income countries: a rapid appraisal. **Health Research Policy and Systems**, v. 13, n.23, 2015.
159. BAI, X.; LIU, Y. International Collaboration Patterns and Effecting Factors of Emerging Technologies. **PLoS One**, v. 11, n. 12, 2016.
160. AROMATARIS, E.; RIITANO, D. Constructing a search strategy and searching for evidence. A guide to the literature search for a systematic review. **American Journal of Nursing**, v. 114, n. 5, p.49-56, 2014.
161. GOLUBIC, R. *et al.* Calculating impact factor: how bibliographical classification of journal items affects the impact factor of large and small journals. **Science and Engineering Ethics**, v. 14, n. 1, p.41-49, 2008.
162. WEALE, A. R.; BAILEY, M.; LEAR, P. A. The level of non-citation of articles within a journal as a measure of quality: a comparison to the impact factor. **BMC Medical Research Methodology**, v. 4, n.14, 2004.
163. KANCHAN, T.; KRISHAN, K. Journal impact factor - Handle with care. **Biomedical Journal**, v. 39, n. 3, p.227, 2016.
164. CLARK, G. T.; MULLIGAN, R. Fifteen common mistakes encountered in clinical research. **Journal of Prosthodontic Research**, v. 55, n. 1, p.1-6, 2011.
165. PAGE, M. J. *et al.* Methods to select results to include in meta-analyses deserve more consideration in systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 68, n. 11, p.1282-1291, 2015.
166. PAGE, M. J. *et al.* Bias due to selective inclusion and reporting of outcomes and analyses in systematic reviews of randomised trials of healthcare interventions. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2014.
167. SALANTI, G. *et al.* Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 7, 2014.
168. BROPHY, J. M. Improving the evidence base for better comparative effectiveness research. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 4, n. 5, p.525-535, 2015.
169. ANGLEMYER, A.; HORVATH, H. T.; BERO, L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, 2014.

170. FRAKT, A. B. An observational study goes where randomized clinical trials have not. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 11, p.1091-1092, 2015.
171. CHAVEZ-MACGREGOR, M.; GIORDANO, S. H. Randomized Clinical Trials and Observational Studies: Is There a Battle? **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 8, p.772-773, 2016.
172. CAMERON, C. *et al.* Network meta-analysis incorporating randomized controlled trials and non-randomized comparative cohort studies for assessing the safety and effectiveness of medical treatments: challenges and opportunities. **Systematic Reviews**, v. 4, n.147, 2015.
173. TUDUR SMITH, C. *et al.* Individual participant data meta-analyses compared with meta-analyses based on aggregate data. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, 2016.
174. LEE, P. H.; TSE, A. C. The quality of the reported sample size calculations in randomized controlled trials indexed in PubMed. **European Journal of Internal Medicine**, v. 40, p.16-21, 2016.
175. THORLUND, K.; MILLS, E. J. Sample size and power considerations in network meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 1, n.41, 2012.
176. HUTTON, B. *et al.* The quality of reporting methods and results in network meta-analyses: an overview of reviews and suggestions for improvement. **PLoS One**, v. 9, n. 3, 2014.
177. WARREN, F. C.; ABRAMS, K. R.; SUTTON, A. J. Hierarchical network meta-analysis models to address sparsity of events and differing treatment classifications with regard to adverse outcomes. **Statistics in Medicine**, v. 33, n. 14, p.2449-2466, 2014.
178. VERONIKI, A. A. *et al.* Is providing uncertainty intervals in treatment ranking helpful in a network meta-analysis? **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 100, p.122-129, 2018.
179. UHLMANN, L.; JENSEN, K.; KIESER, M. Bayesian network meta-analysis for cluster randomized trials with binary outcomes. **Research Synthesis Methods**, v.8, n.2, p.236-250, 2016.
180. ZHANG, J.; FU, H.; CARLIN, B. P. Detecting outlying trials in network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 34, n. 19, p.2695-2707, 2015.
181. RILEY, R. D. *et al.* Multivariate and network meta-analysis of multiple outcomes and multiple treatments: rationale, concepts, and examples. **BMJ**, v. 358, 2017.
182. POP, M.; SALZBERG, S. L. Use and mis-use of supplementary material in science publications. **BMC Bioinformatics**, v. 16, n.237, 2015.
183. STRAUS, S.; MOHER, D. Registering systematic reviews. **Canadian Medical Association Journal**, v. 182, n. 1, p.13-14, 2010.
184. LI, T. *et al.* Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. **BMC Medicine**, v. 9, n.79, 2011.
185. GE, L. *et al.* Epidemiology Characteristics, Methodological Assessment and Reporting of Statistical Analysis of Network Meta-Analyses in the Field of Cancer. **Scientific Reports**, v. 16, n.6, 2016.
186. ZARIN, W. *et al.* Characteristics and knowledge synthesis approach for 456 network meta-analyses: a scoping review. **BMC Medicine**, v. 15, n. 1, 2017.
187. PETROPOULOU, M. *et al.* Bibliographic study showed improving statistical methodology of network meta-analyses published between 1999 and 2015. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 82, p.20-28, 2017.

188. ZHANG, J. *et al.* Network meta-analysis of randomized clinical trials: reporting the proper summaries. **Clinical Trials**, v. 11, n. 2, p.246-262, 2014.
189. MOHER, D. *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 63, n. 8, p.1-37, 2010.
190. VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 147, n. 8, p.573-577, 2007.
191. TONIN, F. S. *et al.* Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: implications from a systematic review. **International Journal of Epidemiology**, v.12, 2018.
192. WAGNER, C. S.; PARK, H. W.; LEYDESDORFF, L. The Continuing Growth of Global Cooperation Networks in Research: A Conundrum for National Governments. **PLoS One**, v. 10, n. 7, 2015.
193. LI, L. *et al.* The Global Research Collaboration of Network Meta-Analysis: A Social Network Analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 9, 2016.
194. CYRANOSKI, D. *et al.* Education: The PhD factory. **Nature**, v. 472, n. 7343, p.276-279, 2011.
195. ATAIE-ASHTIANI, B. Chinese and Iranian Scientific Publications: Fast Growth and Poor Ethics. **Science and Engineering Ethics**, v. 23, n. 1, p.317-319, 2017.
196. XIE, Y.; ZHANG, C.; LAI, Q. China's rise as a major contributor to science and technology. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 26, p.9437-9442, 2014.
197. CHAMBERS, J. D. *et al.* An assessment of the methodological quality of published network meta-analyses: a systematic review. **PLoS One**, v. 10, n. 4, 2015.
198. NACI, H.; IOANNIDIS, J. P. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 55, p.169-189, 2015.
199. BURDA, B. U.; HOLMER, H. K.; NORRIS, S. L. Limitations of A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) and suggestions for improvement. **Systematic Reviews**, v. 5, n.58, 2016.
200. FAGGION, C. M., JR. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. **BMC Medical Research Methodology**, v. 15, n.63, 2015.
201. LEFEBVRE, C. *et al.* Methodological developments in searching for studies for systematic reviews: past, present and future? **Systematic Reviews**, v. 2, n.78, 2013.
202. HUTTON, B. *et al.* Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews. **Evidence-Based Mental Health**, v. 20, n. 2, p.46-52, 2017.
203. BARBER, S.; CIPRIANI, A. Lessons learned from Restoring Study 329: Transparent reporting, open databases and network meta-analyses as the way forward. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 51, n. 4, p.407-409, 2017.
204. PUHAN, M. A. *et al.* A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. **BMJ**, v. 349, 2014.
205. BRIGNARDELLO-PETERSEN, R. *et al.* GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: avoiding spurious judgments of imprecision in sparse networks. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 105, p.60-67, 2019.

206. WANG, E. K.; ZOU, F. A new graph drawing scheme for social network. **Scientific World Journal**, v. 24, 2014.
207. DUNN, A. G.; WESTBROOK, J. I. Interpreting social network metrics in healthcare organisations: a review and guide to validating small networks. **Social Science & Medicine**, v. 72, n. 7, p.1064-1068, 2011.
208. YOUSEFI NOORAIE, R. *et al.* Informing the implementation of evidence-informed decision making interventions using a social network analysis perspective; a mixed-methods study. **BMC Health Services Research**, v. 17, n. 1, p.122, 2017.
209. JIA, Y. *et al.* On the visualization of social and other scale-free networks. **IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics**, v. 14, n. 6, p.1285-1292, 2008.
210. GROSS, J. L.; YELLEN, J.; ZANG, P. **Handbook of graph theory**. 2. ed. London: Chapman & Hall/CRC, 2013.
211. SCOTT, J. **Social Network Analysis**. 3. ed. London: SAGE, 2013.
212. RUCKER, G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 4, p.312-324, 2012.
213. BATSON, S.; SCORE, R.; SUTTON, A. J. Three-dimensional evidence network plot system: covariate imbalances and effects in network meta-analysis explored using a new software tool. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 86, p.182-195, 2017.
214. SALANTI, G.; KAVVOURA, F. K.; IOANNIDIS, J. P. Exploring the geometry of treatment networks. **Annals of Internal Medicine**, v. 148, n. 7, p.544-553, 2008.
215. ANZURES-CABRERA, J.; HIGGINS, J. P. Graphical displays for meta-analysis: An overview with suggestions for practice. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 1, p.66-80, 2010.
216. ARIF, T. The Mathematics of Social Network Analysis: Metrics for Academic Social Networks. **International Journal of Computer Applications Technology and Research**, v. 4, n. 12, p.889-893, 2015.
217. WASSERMAN, S.; FAUST, K. **Social Network Analysis: Methods and Applications**. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.
218. BARABÁSI, A. L. **Network Science Social Networks**. Creative Commons, 2019. Disponível em: <http://networksciencebook.com/>
219. OTTE, E.; ROUSSEAU, R. Social network analysis: a powerful strategy, also for the information sciences. **Journal of Information Science**, v. 28, n. 6, p.441-53, 2002.
220. FRANCHINI, A. J. *et al.* Accounting for correlation in network meta-analysis with multi-arm trials. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 2, p.142-160, 2012.
221. KONIG, J.; KRAHN, U.; BINDER, H. Visualizing the flow of evidence in network meta-analysis and characterizing mixed treatment comparisons. **Statistics in Medicine**, v. 32, n. 30, p.5414-5429, 2013.
222. KRAHN, U.; BINDER, H.; KONIG, J. Visualizing inconsistency in network meta-analysis by independent path decomposition. **BMC Medical Research Methodology**, v. 14, n. 131, 2014.
223. LEWIS, S.; CLARKE, M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. **BMJ**, v. 16, n. 322, p.1479-1480, 2001.
224. TAN, S. H. *et al.* Novel presentational approaches were developed for reporting network meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 67, n. 6, p.672-680, 2014.
225. TONIN, F. S. *et al.* Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. **PLoS One**, v. 14, n. 2, 2019.

226. BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **The Lancet**, v. 1, n. 8476, p.307-310, 1986.
227. GIAVARINA, D. Understanding Bland Altman analysis. **Biochemia Medica (Zagreb)**, v. 25, n. 2, p.141-51, 2015.
228. LIN, L. I. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. **Biometrics**, v. 45, n. 1, p.255-268, 1989.
229. AL WATTAR, B. H.; ZAMORA, J.; KHAN, K. S. Informing treatment decisions through meta-analysis: to network or not? **Evidence-Based Medicine**, v. 22, n. 1, p.12-15, 2017.
230. SENN, S. *et al.* Issues in performing a network meta-analysis. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 22, n. 2, p.169-189, 2013.
231. MAVRIDIS, D. *et al.* A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. **Evidence-Based Mental Health**, v. 18, n. 2, p.40-46, 2015.
232. COOPER, N. J. *et al.* How valuable are multiple treatment comparison methods in evidence-based health-care evaluation? **Value in Health**, v. 14, n. 2, p.371-380, 2011.
233. DE VECCHIS, R. *et al.* Illustrating the Sense of a Network Meta-Analysis by Means of Dedicated Plots: A Way for Making It Conceptually Easier and More Immediately Understandable. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 10, n. 9, p.732-735, 2018.
234. EFTHIMIOU, O. *et al.* Combining randomized and non-randomized evidence in network meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v.36, n.8, p.1210-1226, 2017.
235. JENKINS, D. *et al.* Evaluation of Methods for the Inclusion of Real World Evidence in Network Meta-Analysis - A Case Study in Multiple Sclerosis. **Value in Health**, v. 17, n. 7, 2014.
236. DAGNE, G. A. *et al.* Testing moderation in network meta-analysis with individual participant data. **Statistics in Medicine**, v. 35, n. 15, p.2485-2502, 2016.
237. JANSEN, J. P. Network meta-analysis of individual and aggregate level data. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 2, p.177-190, 2012.
238. BORBA, H. H. *et al.* Network meta-analysis of first- and second-generation protease inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1: efficacy based on RVR and SVR 24. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 1, p.1-14, 2017.
239. CHIERRITO DE OLIVEIRA, D. *et al.* Safety of Treatments for ADHD in Adults: Pairwise and Network Meta-Analyses. **Journal of Attention Disorders**, v. 23, n. 2, p.111-120, 2019.
240. TONIN, F. S. *et al.* Adverse events and treatment failure leading to discontinuation of recently approved antipsychotic drugs in schizophrenia: A network meta-analysis. **Schizophrenia Research**, v. 169, n. 1-3, p.483-5, 2015.
241. CUI, J. Y. *et al.* Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 43, n. 4, p.556-570, 2018.
242. VENERITO, V. *et al.* A Bayesian mixed treatment comparison of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 10, 2019.
243. FACHI, M. M. *et al.* Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. **European Journal of Cancer**, v. 104, p.9-20, 2018.

244. LEONART, L. P. *et al.* Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Value in Health**, v. 21, n. 7, p.874-880, 2018.
245. LUCCHETTA, R. C. *et al.* Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Network Meta-Analysis. **CNS Drugs**, v. 32, n. 9, p.813-826, 2018.
246. PALMER, S. C. *et al.* Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 316, n. 3, p.313-324, 2016.
247. BAUNE, B. T.; BRIGNONE, M.; LARSEN, K. G. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 21, n. 2, p.97-107, 2018.
248. LIU, G. F.; LI, G. J.; ZHAO, H. Efficacy and Toxicity of Different Chemotherapy Regimens in the Treatment of Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer: A Network Meta-Analysis. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 1, p.511-523, 2018.
249. LEONART, L. P. *et al.* Fluconazole Doses Used for Prophylaxis of Invasive Fungal Infection in Neonatal Intensive Care Units: A Network Meta-Analysis. **The Journal of Pediatrics**, n.158, p. 129-135, 2017.
250. DA COSTA, B. R. *et al.* Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. **The Lancet**, v. 390, n. 10090, p.e21-e33, 2017.
251. HUANG, S. *et al.* An evaluation of the 2010 histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a Bayesian network meta-analysis. **International Urology and Nephrology**, v. 50, n. 10, p.1853-1861, 2018.
252. ZHANG, X. H.; XIAO, C. Diagnostic Value of Nineteen Different Imaging Methods for Patients with Breast Cancer: a Network Meta-Analysis. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 46, n. 5, p.2041-2055, 2018.
253. ZHAO, H.; LI, H. Network-based meta-analysis in the identification of biomarkers for papillary thyroid cancer. **Gene**, v. 661, p.160-168, 2018.
254. GUO, T. *et al.* Identifying the superior surgical procedure for endometrial polypectomy: A network meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v. 62, p.28-33, 2019.
255. ZHANG, Q.; YOUNG, L.; LI, F. Network meta-analysis of various non-pharmacological interventions on pain relief in older adults with osteoarthritis. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, 2019.
256. KHAING, W. *et al.* Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 10, 2017.
257. KONDO, Y. *et al.* Effects of Coffee and Tea Consumption on Glucose Metabolism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 11, n. 1, 2018.
258. YANG, C. *et al.* Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. **International Journal of Nursing Studies**, v. 89, p.80-87, 2019.
259. GUTIERREZ-CASTRELLON, P. *et al.* Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 51, p.e9375, 2017.

260. DIAS, S. *et al.* Evidence synthesis for decision making 6: embedding evidence synthesis in probabilistic cost-effectiveness analysis. **Medical Decision Making**, v. 33, n. 5, p.671-678, 2013.
261. THORLUND, K. *et al.* The impact of incorporating Bayesian network meta-analysis in cost-effectiveness analysis - a case study of pharmacotherapies for moderate to severe COPD. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 12, n. 1, p.8, 2014.
262. KIM, D. D.; TRIKALINOS, T. A.; WONG, J. B. Leveraging Cumulative Network Meta-analysis and Value of Information Analysis to Understand the Evolving Value of Medical Research. **Medical Decision Making**, v.39, n.2, p.119-129, 2019.
263. TUFFAHA, H. W.; GORDON, L. G.; SCUFFHAM, P. A. Value of information analysis in healthcare: a review of principles and applications. **Journal of Medical Economics**, v. 17, n. 6, p.377-383, 2014.
264. ANGELIS, A.; KANAVOS, P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. **Social Science & Medicine**, v. 188, p.137-156, 2017.
265. MARSH, K. *et al.* Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: a review of the literature. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 4, p.345-365, 2014.
266. TERVONEN, T. *et al.* A stochastic multicriteria model for evidence-based decision making in drug benefit-risk analysis. **Statistics in Medicine**, v. 30, n. 12, p.1419-1428, 2011.
267. VAN VALKENHOEF, G. *et al.* Multicriteria benefit-risk assessment using network meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 65, n. 4, p.394-403, 2012.
268. NACI, H. *et al.* Evidence-based prescribing: combining network meta-analysis with multicriteria decision analysis to choose among multiple drugs. **Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes**, v. 7, n. 5, p.787-792, 2014.
269. BARBERAN, J. *et al.* Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. **Revista de la Sociedad Española de Quimioterapia**, v. 24, n. 4, p.263-270, 2011.
270. PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, n. 4, p.e1-e50, 2016.
271. TACKE, D. *et al.* Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. 2014 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. **Annals of Hematology**, v. 93, n. 9, p.1449-1456, 2014.
272. MASIA CANUTO, M.; GUTIERREZ RODERO, F. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 2, n. 9, p.550-563, 2002.
273. NETT, J. E.; ANDES, D. R. Antifungal Agents: Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p.51-83, 2016.
274. BICANIC, T. *et al.* Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 12, p.7224-7231, 2015.
275. HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, v. 73, n. 9, p.919-934, 2013.

276. WINGARD, J. R. *et al.* Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, n. 6, p.1402-1407, 1999.
277. WINGARD, J. R. *et al.* A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 5, p.1155-1163, 2000.
278. BATES, D. W. *et al.* Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 5, p.686-693, 2001.
279. DERAY, G. Amphotericin B nephrotoxicity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 49 Suppl 1, p.37-41, 2002.
280. DELLA PEPA, R. *et al.* Successful management of chronic disseminated candidiasis in hematologic patients treated with high-dose liposomal amphotericin B: a retrospective study of the SEIFEM registry. **Support Care Cancer**, v.24, n.9, p. 3839-3845, 2016.
281. CIFANI, C. *et al.* Commercially available lipid formulations of amphotericin b: are they bioequivalent and therapeutically equivalent? **Acta Biomedica**, v. 83, n. 2, p.154-163, 2012.
282. JOHANSEN, H. K.; GOTZSCHE, P. C. Amphotericin B lipid soluble formulations versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, 2014.
283. SPELLBERG, B.; WITT, M. D.; BECK, C. K. Amphotericin B: is a lipid-formulation gold standard feasible? **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 2, p.304-305, 2004.
284. TOLLEMAR, J.; RINGDEN, O. Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? **Drug Safety**, v. 13, n. 4, p.207-218, 1995.
285. CHAVANET, P. Y. *et al.* Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin for use in HIV infected patients with candidiasis. **BMJ**, v. 305, n. 6859, p.921-925, 1992.
286. SORKINE, P. *et al.* Administration of amphotericin B in lipid emulsion decreases nephrotoxicity: results of a prospective, randomized, controlled study in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 24, n. 8, p.1311-1315, 1996.
287. MESSORI, A. *et al.* Nephrotoxicity of different formulations of amphotericin B: summarizing evidence by network meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 57, n. 12, p.1783-1784, 2013.
288. STEIMBACH, L. M. *et al.* Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. **Mycoses**, v. 60, n. 3, p.146-154, 2017.
289. HIGGINS, J. P. *et al.* Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. **Research Synthesis Methods**, v. 3, n. 2, p.98-110, 2012.
290. ZHAO, J. *et al.* **ADDIS: an automated way to do network meta-analysis**. In: GRONINGEN, U. O. Gröningen, Germany: SOM Research Reports, 2012.
291. TONIN, F. S. *et al.* Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 12, p.1672-1683, 2017.
292. BARQUIST, E. *et al.* A randomized prospective trial of amphotericin B lipid emulsion versus dextrose colloidal solution in critically ill patients. **The Journal of Trauma**, v. 47, n. 2, p.336-340, 1999.

293. BODHE, P. V. *et al.* Open label, randomised, comparative phase III safety and efficacy study with conventional amphotericin B and liposomal amphotericin B in patients with systemic fungal infection. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 50, n. 5, p.662-670, 2002.
294. BOWDEN, R. *et al.* A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 4, p.359-366, 2002.
295. CAILLOT, D. *et al.* A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in Intralipid in patients with haematological malignancies. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 33, n. 3, p.603-613, 1994.
296. FLEMING, R. V. *et al.* Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, v. 40, n. 5-6, p.511-520, 2001.
297. HAMILL, R. J. *et al.* Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. **Clinical Infectious Diseases**, v. 51, n. 2, p.225-232, 2010.
298. JADHAV, M. P. *et al.* A randomized comparative trial evaluating the safety and efficacy of liposomal amphotericin B (Fungisome) versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of febrile neutropenia in India. **Indian Journal of Cancer**, v. 49, n. 1, p.107-113, 2012.
299. JOHNSON, P. C. *et al.* Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. **Annals of Internal Medicine**, v. 137, n. 2, p.105-109, 2002.
300. JOLY, V. *et al.* Randomized comparison of amphotericin B deoxycholate dissolved in dextrose or Intralipid for the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 3, p.556-562, 1996.
301. LEENDERS, A. C. *et al.* Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. **AIDS**, v. 11, n. 12, p.1463-1471, 1997.
302. LEENDERS, A. C. *et al.* Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. **British Journal of Haematology**, v. 103, n. 1, p.205-212, 1998.
303. MOREAU, P. *et al.* Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 30, n. 4, p.535-541, 1992.
304. NATH, C. E. *et al.* Amphotericin B in children with malignant disease: a comparison of the toxicities and pharmacokinetics of amphotericin B administered in dextrose versus lipid emulsion. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p.1417-1423, 1999.
305. NUCCI, M. *et al.* Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, n. 6, p.1445-1448, 1999.

306. PASCUAL, B. *et al.* Administration of lipid-emulsion versus conventional amphotericin B in patients with neutropenia. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 29, n. 12, p.1197-1201, 1995.
307. PRENTICE, H. G. *et al.* A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. **British Journal of Haematology**, v. 98, n. 3, p.711-718, 1997.
308. SANDLER, E. S. *et al.* Use of amphotericin B colloidal dispersion in children. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 22, n. 3, p.242-246, 2000.
309. SCHOFFSKI, P. *et al.* Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomised study. **BMJ**, v. 317, n. 7155, p.379-384, 1998.
310. SHARKEY, P. K. *et al.* Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p.315-321, 1996.
311. SUBIRA, M. *et al.* Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies--a randomized, controlled trial. **European Journal of Haematology**, v. 72, n. 5, p.342-347, 2004.
312. WALSH, T. J. *et al.* Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 10, p.764-771, 1999.
313. WHITE, M. H. *et al.* Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p.296-302, 1998.
314. GRECO, T. *et al.* The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. **Heart, Lung and Vessels**, v. 7, n. 2, p.133-142, 2015.
315. CORNELLY, O. A. *et al.* ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18 Suppl 7, p.19-37, 2012.
316. FREIFELD, A. G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p.e56-93, 2011.
317. HICHERI, Y. *et al.* Updated guidelines for managing fungal diseases in hematology patients. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 8, n. 9, p.1049-1060, 2010.
318. GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2014.
319. HAWKEY, P.; MARKS, D. Standards of care for invasive fungal infections. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 7, p.402-403, 2003.
320. AZANZA, J. R.; SADADA, B.; REIS, J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. **Revista de la Sociedad Española de Quimioterapia**, v. 28, n. 6, p.275-281, 2015.
321. BES, D. F. *et al.* Deoxycholate amphotericin B and nephrotoxicity in the pediatric setting. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 33, n. 8, p.e198-206, 2014.

322. BASSETTI, M. *et al.* Amphotericin B lipid complex in the management of invasive fungal infections in immunocompromised patients. **Clinical Drug Investigation**, v. 31, n. 11, p.745-758, 2011.
323. ADLER-MOORE, J. P.; GANGNEUX, J. P.; PAPPAS, P. G. Comparison between liposomal formulations of amphotericin B. **Medical Mycology**, v. 54, n. 3, p.223-231, 2016.
324. YANG, H. *et al.* Budget impact analysis of liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in the United States. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 12, n. 1, p.85-93, 2014.
325. US Department of Veteran Affairs. **National Acquisition Center (NAC)**. Contract Catalog Search Tool (CCST). Disponível em: <http://www.va.gov/nac/>
326. RUBIO, F. G. *et al.* Efficacy of amphotericin B in a fat emulsion for the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p.203-207, 2007.
327. MISTRO, S. *et al.* Does lipid emulsion reduce amphotericin B nephrotoxicity? A systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 12, p.1774-1777, 2012.
328. BOTERO AGUIRRE, J. P.; RESTREPO HAMID, A. M. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2015.
329. BOW, E. J. *et al.* Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 128, 2015.
330. STEIMBACH, L. M. *et al.* Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. **Mycoses**, v.60, n.3, p. 146-154, 2016.
331. FALCI, D. R.; DA ROSA, F. B.; PASQUALOTTO, A. C. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study. **Mycoses**, v. 58, n. 2, p.104-112, 2015.
332. FANOS, V.; CATALDI, L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. **J Chemotherapy**, v. 12, n. 6, p.463-470, 2000.
333. MEIRING, S. *et al.* Prevalence and Hospital Management of Amphotericin B Deoxycholate-Related Toxicities during Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis in South Africa. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 7, 2016.
334. MOGHNIEH, R. *et al.* Retrospective Analysis on the Use of Amphotericin B Lipid Complex in Neutropenic Cancer Patients with Suspected Fungal Infections in Lebanon, a Single Center Experience and Review of International Guidelines. **Frontiers in Medicine**, v. 2, n.92, 2015.
335. ROCHA, P. N. *et al.* Incidence, Predictors, and Impact on Hospital Mortality of Amphotericin B Nephrotoxicity Defined Using Newer Acute Kidney Injury Diagnostic Criteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 8, p.4759-4769, 2015.
336. HIPPALGAONKAR, K.; MAJUMDAR, S.; KANSARA, V. Injectable lipid emulsions-advancements, opportunities and challenges. **The American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 11, n. 4, p.1526-1540, 2010.
337. AYESTARAN, A. *et al.* Pharmacokinetics of conventional formulation versus fat emulsion formulation of amphotericin B in a group of patients with neutropenia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, n. 3, p.609-612, 1996.

338. CANDY, B. *et al.* Description of complex interventions: analysis of changes in reporting in randomised trials since 2002. **Trials**, v. 19, n. 1, p.110, 2018.
339. NEHI. **Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease**. London: New England Health Care Institute, 2009.
340. BROWN, M. T.; BUSSELL, J. K. Medication adherence: WHO cares? **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 4, p.304-314, 2011.
341. OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 5, p.487-497, 2005.
342. SOKOL, M. C. *et al.* Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. **Medical Care**, v. 43, n. 6, p.521-530, 2005.
343. KARDAS, P.; LEWEK, P.; MATYJASZCZYK, M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. **Frontiers Pharmacology**, v. 4, n. 91, 2013.
344. BURKHART, P. V.; SABATE, E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. **Journal of Nursing Scholarship**, v. 35, n. 3, p.207, 2003.
345. COSTA, E. *et al.* Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. **Patient Preference and Adherence**, v. 9, p.1303-1314, 2015.
346. VRIJENS, B. *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 5, p.691-705, 2012.
347. SABATÉ, E. **Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
348. CUTLER, R. L. *et al.* Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. **BMJ Open**, v. 8, n. 1, 2018.
349. NIEUWLAAT, R. *et al.* Interventions for enhancing medication adherence. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2014.
350. CONN, V. S.; RUPPAR, T. M. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: Systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v. 99, p.269-276, 2017.
351. SAPKOTA, S. *et al.* A Systematic Review of Interventions Addressing Adherence to Anti-Diabetic Medications in Patients with Type 2 Diabetes--Components of Interventions. **PLoS One**, v. 10, n. 6, 2015.
352. DEMONCEAU, J. *et al.* Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. **Drugs**, v. 73, n. 6, p.545-562, 2013.
353. JEFFERY, R. A. *et al.* Adherence measurement and patient recruitment methods are poor in intervention trials to improve patient adherence. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 67, n. 10, p.1076-1082, 2014.
354. LAM, W. Y.; FRESCO, P. Medication Adherence Measures: An Overview. **BioMed Research International**, v. 2015, n.217047, 2015.
355. FARMER, K. C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. **Clinical Therapeutics**, v. 21, n. 6, p.1074-1090, 1999.
356. VITOLINS, M. Z. *et al.* Measuring adherence to behavioral and medical interventions. **Controlled Clin Trials**, v. 21, n. 5, p.188S-94S, 2000.

357. ARNET, I. *et al.* Proposal of Standardization to Assess Adherence With Medication Records: Methodology Matters. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, n. 5, p.360-368, 2016.
358. MONNETTE, A. *et al.* Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices: An Updated Review. **Pharmacoeconomics**, v. 36, n. 1, p.17-27, 2018.
359. EL ALILI, M. *et al.* A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 1, p.268-279, 2016.
360. KANTERS, S. *et al.* Use of peers to improve adherence to antiretroviral therapy: a global network meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 19, n. 1, 2016.
361. KANTERS, S. *et al.* Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. **Lancet HIV**, v. 4, n. 1, p.e31-e40, 2017.
362. MILLS, E. J. *et al.* Interventions to promote adherence to antiretroviral therapy in Africa: a network meta-analysis. **Lancet HIV**, v. 1, n. 3, p.e104-11, 2014.
363. HAYNES, R. B. *et al.* Interventions for enhancing medication adherence. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2008.
364. TAKIYA, L. N.; PETERSON, A. M.; FINLEY, R. S. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 10, p.1617-1624, 2004.
365. ROTER, D. L. *et al.* Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. **Medical Care**, v. 36, n. 8, p.1138-1161, 1998.
366. VAN VALKENHOEF, G. *et al.* ADDIS: A decision support system for evidence-based medicine. **Decision Support Systems**, v. 55, n. 2, p.459-475, 2013.
367. TONIN, F. S. *et al.* An innovative and comprehensive technique to evaluate different measures of medication adherence: The network meta-analysis. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, 2018.
368. GE, L. *et al.* Comparing the diagnostic accuracy of five common tumour biomarkers and CA19-9 for pancreatic cancer: a protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. **BMJ Open**, v. 7, n. 12, 2017.
369. MA, X. *et al.* A Bayesian hierarchical model for network meta-analysis of multiple diagnostic tests. **Biostatistics**, v. 19, n. 1, p.87-102, 2018.
370. SONG, P. *et al.* The efficacy and safety comparison of surgical treatments for stress urinary incontinence: A network meta-analysis. **Neurourology and Urodynamics**, v.37, n.4, p.1199-1211, 2018.
371. FENG, F. *et al.* Comparison of 7 Surgical Interventions for Lumbar Disc Herniation: A Network Meta-analysis. **Pain Physician**, v. 20, n. 6, p.e863-e871, 2017.
372. FREEMAN, S. C. *et al.* Component network meta-analysis identifies the most effective components of psychological preparation for adults undergoing surgery under general anaesthesia. **Journal of Clinical Epidemiology**, n.98, p.105-116, 2018.
373. MOSSERI, J. *et al.* Meta-Analysis of a Complex Network of Non-Pharmacological Interventions: The Example of Femoral Neck Fracture. **PLoS One**, v. 11, n. 1, 2016.
374. POMPOLI, A. *et al.* Dismantling cognitive-behaviour therapy for panic disorder: a systematic review and component network meta-analysis. **Psychological Medicine**, v.48, n.12, p. 1945-1953, 2018.

375. CRAIG, P. *et al.* Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. **International Journal of Nursing Studies**, v. 50, n. 5, p.587-592, 2013.
376. SZYMCZYNSKA, P. *et al.* Attrition in trials evaluating complex interventions for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 90, p.67-77, 2017.
377. SCHROEDER, K.; FAHEY, T.; EBRAHIM, S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2004.
378. GRAHAM, L. *et al.* Measurement of adherence in a randomised controlled trial of a complex intervention: supported self-management for adults with learning disability and type 2 diabetes. **BMC Medical Research Methodology**, v. 16, n.132, 2016.
379. LAVSA, S. M.; HOLZWORTH, A.; ANSANI, N. T. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. **Journal of the American Pharmacists**, v. 51, n.1, p.90-94, 2011.
380. MORISKY, D. E. *et al.* Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. **The Journal of Clinical Hypertension** v. 10, n. 5, p.348-354, 2008.
381. NGUYEN, T. M.; LA CAZE, A.; COTTRELL, N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 3, p.427-445, 2014.
382. VAN ONZENOOT, H. A. *et al.* Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 2, p.149-154, 2010.
383. SHI, L. *et al.* Concordance of adherence measurement using self-reported adherence questionnaires and medication monitoring devices. **Pharmacoeconomics**, v. 28, n. 12, p.1097-1107, 2010.
384. WILLIAMS, A. B. *et al.* A proposal for quality standards for measuring medication adherence in research. **AIDS and Behavior**, v. 17, n. 1, p.284-297, 2013.
385. MUDHUNE, V. *et al.* Correlation of Adherence by Pill Count, Self-report, MEMS and Plasma Drug Levels to Treatment Response Among Women Receiving ARV Therapy for PMTCT in Kenya. **AIDS and Behavior**, v. 22, n. 3, p.918-928, 2018.
386. ATKINSON, T. M. *et al.* The Association Between Patient-Reported and Objective Oral Anticancer Medication Adherence Measures: A Systematic Review. **Oncology Nursing Forum**, v. 43, n. 5, p.576-582, 2016.
387. ELKJAER, M. *et al.* E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. **Gut**, v. 59, n. 12, p.1652-1661, 2010.
388. HOLZEMER, W. L. *et al.* Testing a nurse-tailored HIV medication adherence intervention. **Nursing Research**, v. 55, n. 3, p.189-197, 2006.
389. LEE, M. *et al.* A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for Helicobacter pylori therapy. **Archives of Internal Medicine**, v. 159, n. 19, p.2312-2316, 1999.
390. LEHMANN, A. *et al.* Assessing medication adherence: options to consider. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 1, p.55-69, 2014.
391. LEVY, A. E. *et al.* Recent Approaches to Improve Medication Adherence in Patients with Coronary Heart Disease: Progress Towards a Learning Healthcare System. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 20, n. 1, 2018.

392. COSTA, E. *et al.* Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. **Patient Preference and Adherence**, v. 14, n. 9, p.1303-1314, 2015.
393. WIECEK, E. *et al.* Temporal effectiveness of interventions to improve medication adherence: A network meta-analysis. **PLoS One**, v. 14, n. 3, 2019.
394. TORRES-ROBLES, A. *et al.* Comparison of Interventions to Improve Long-Term Medication Adherence Across Different Clinical Conditions: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1454, 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE I	– ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA O MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE.....	197
APÊNDICE II	– ESCORE METODOLÓGICO QUALITATIVO.....	199
APÊNDICE III	– ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA O ESTUDO 1.....	202
APÊNDICE IV	– ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA O ESTUDO 2.....	205
APÊNDICE V	– REFERÊNCIAS COMPLETAS DAS META-ANÁLISES INCLUÍDAS NO CASO 2.....	207
APÊNDICE VI	– REFERÊNCIAS COMPLETAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NO CASO 2.....	212
APÊNDICE VII	– AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NO CASO 2.....	223
APÊNDICE VIII	– NODE-SPLITTING DAS REDES DO CASO 2.....	226
APÊNDICE IX	– GRÁFICOS COMPLETOS DA ANÁLISE SUCRA DO CASO 2.....	228
APÊNDICE X	– CÁLCULO DO ESCORE FINAL DO CASO 2.....	231

ARTIGOS PUBLICADOS (PRIMEIRA PÁGINA)

ARTIGO I	– NETWORK META-ANALYSIS: A TECHNIQUE TO GATHER EVIDENCE FROM DIRECT AND INDIRECT COMPARISONS.....	233
ARTIGO II	– EFFICACY AND SAFETY OF AMPHOTERICIN B FORMULATIONS: A NETWORK META-ANALYSIS AND A MULTICRITERIA DECISION ANALYSIS.....	235
ARTIGO III	– MAPPING THE CHARACTERISTICS OF NETWORK META-ANALYSES ON DRUG THERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW.....	237
ARTIGO IV	– AN INNOVATIVE AND COMPREHENSIVE TECHNIQUE TO EVALUATE DIFFERENT MEASURES OF MEDICATION ADHERENCE: THE NETWORK META-ANALYSIS.....	239
ARTIGO V	– METHODOLOGICAL QUALITY ASSESSMENT OF NETWORK META-ANALYSIS OF DRUG INTERVENTIONS: IMPLICATIONS FROM A SYSTEMATIC REVIEW.....	241
ARTIGO VI	– DESCRIPTION OF NETWORK META-ANALYSIS GEOMETRY: A METRICS DESIGN STUDY.....	243

**APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA O
MAPEAMENTO DAS META-ANÁLISES EM REDE**

Base de dados	Estratégia completa
PubMed	'Indirect treatment comparison' OR 'Indirect meta-analysis' OR 'Indirect meta-analyses' OR 'Mixed treatment meta-analysis' OR 'Mixed treatment meta-analyses' OR 'Multiple treatment meta-analysis' OR 'Multiple treatment comparison' OR 'Network meta-analysis' OR 'Network meta-analyses' OR 'Bayesian meta-analysis' [all fields]
Scopus	'Indirect treatment comparison' OR 'Indirect treatment comparisons' OR 'Indirect meta-analysis' OR 'Indirect meta-analyses' OR 'Mixed treatment meta-analysis' OR 'Mixed treatment meta-analyses' OR 'Multiple treatment comparison' OR 'Network meta-analysis' OR 'Network meta-analyses' OR 'Bayesian meta-analysis'

APÊNDICE II – ESCORE METODOLÓGICO QUALITATIVO

Parâmetros da revisão sistemática	Descrição	Escore
Critério de elegibilidade de tratamentos	Os critérios para seleção dos tratamentos em rede são descritos pelos autores	1 = critérios objetivos ou não objetivos são descritos 0 = nenhuma descrição
Termos de busca	Autores disponibilizam os termos de busca e MeSH empregados nas buscas	1 = termos de busca fornecidos no texto ou material suplementar 0 = nenhuma descrição
Estratégia de busca	Os autores disponibilizam a estratégia de busca completa para pelo menos uma base de dados	1 = estratégia de busca completa fornecida no texto ou material suplementar 0 = nenhuma descrição
Material suplementar	Os autores fornecem algum tipo de material suplementar ou apêndice (p. ex. estratégias de busca, análises adicionais, algoritmos)	1 = pelo menos um material suplementar é disponibilizado 0 = nenhuma descrição
Bases de dados eletrônicas	Para as buscas sistemáticas, ao menos duas bases de dados eletrônicas são utilizadas	1 = ao menos duas bases de dados eletrônicas empregadas 0 = somente uma base de dados utilizada ou nenhuma descrição
Buscas manuais	Para além da pesquisa em bases de dados eletrônicas, autores declaram condução de buscas adicionais manualmente (p. ex. Google, Google Scholar)	1 = buscas manuais conduzidas em ao menos uma fonte de dados 0 = buscas manuais não realizadas ou nenhuma descrição
Buscas literatura cinza	Para além da pesquisa em bases de dados eletrônicas, autores declaram condução de buscas na literatura não indexada (p. ex. resumos de conferências)	1 = buscas adicionais conduzidas em literatura cinza 0 = buscas em literatura cinza não realizadas ou nenhuma descrição
Declaração PRISMA	Os autores declaram seguimento do PRISMA ou PRISMA-NMA para a condução da revisão sistemática ou apresentam PRISMA <i>checklist</i> preenchido	1 = declaração de seguimento ou <i>checklist</i> preenchido 0 = nenhuma descrição
Recomendações Cochrane	Os autores declaram seguimento de <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> ou guias similares	1 = declaração de seguimento de recomendações 0 = nenhuma descrição
Registro PROSPERO (NHS)	Os autores registraram a revisão sistemática em plataformas como <i>Prospective Register of Systematic Reviews</i> ou apresentam protocolo	1 = estudo registrado ou com protocolo 0 = nenhuma descrição
Avaliação da qualidade e risco de viés	Ferramentas de avaliação da qualidade de estudos primários (p. ex. <i>Jadad score</i> , <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i>) foram utilizadas	1 = pelo menos uma ferramenta foi utilizada 0 = não foi feita avaliação da qualidade/viés ou nenhuma descrição
Parâmetro da meta-análise	Descrição	Escore
Análises estatísticas gerais	Os autores descrever os métodos estatísticos empregados na seção de métodos do estudo (p. ex. frequentista, Bayesiano)	1 = descrição geral dos métodos 0 = nenhuma descrição
Medidas de efeito	Os autores descrevem as medidas de efeito utilizadas na seção de métodos do estudo	1 = descrição das medidas de efeito 0 = nenhuma descrição

Modelo estatístico	Os autores descrevem os modelos estatísticos (p. ex. fixo, randômico) na seção de métodos do estudo	1 = descrição geral dos modelos 0 = nenhuma descrição
Análises estatísticas adicionais	Os autores conduzem outras análises (p. ex. meta-regressão, análises subgrupo) e reportam informações em métodos e resultados ou material suplementar	1 = análises adicionais descritas em métodos e resultados apresentados 0 = análises adicionais não realizadas ou nenhuma descrição
Software utilizado	Os autores mencionam o <i>software</i> ou pacotes utilizados para condução das análises	1 = descrição do <i>software</i> 0 = nenhuma descrição
Análise de inconsistência	Os autores descrevem os métodos de avaliação de inconsistência na rede e pressupostos assumidos	1 = descrição do método de inconsistência utilizado 0 = nenhuma descrição
Ajuste do modelo	Os autores descrevem os métodos para ajuste e escolha do(s) modelo(s)	1 = descrição do ajuste do modelo 0 = nenhuma descrição
Convergência do modelo	Os autores descrevem os métodos para avaliação da convergência do(s) modelo(s)	1 = descrição da análise de convergência 0 = nenhuma descrição
Resultados da NMA	Resultados disponibilizados no texto ou material suplementar para todas as comparações da NMA (p. ex. matriz de consistência, medidas de efeito diretas e indiretas)	1 = resultados apresentados para todas as comparações 0 = nenhuma descrição
Diagrama de rede	Diagrama ou gráfico de rede é fornecido pelos autores	1 = apresenta diagrama de rede 0 = nenhuma descrição
Geometria da rede	Os autores descrevem a geometria da rede (p. ex. número de nós, arestas, estudos incluídos)	1 = descreve minimamente a geometria da rede 0 = nenhuma descrição
Ranqueamento	Realizada análise para ranqueamento das intervenções de rede ou SUCRA.	1 = apresenta alguma análise de ranqueamento 0 = nenhuma descrição
Parâmetros adicionais	Descrição	Escore
Conflito de interesse	Autores declaram potenciais conflitos de interesse para condução do estudo	-1 = nenhuma descrição 0 = declarado conflito de interesse 1 = nenhum conflito de interesse
Suporte financeiro	Autores declaram suporte recebido para condução do estudo	-1 = nenhuma descrição 0 = declarado suporte recebido 1 = nenhum suporte recebido

**APÊNDICE III – ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA
O ESTUDO 1**

Base de dados	Estratégia completa
PubMed	<p>#1 (((((((clinical[Title/Abstract]) AND trial[Title/Abstract]) OR "Clinical Trials as Topic" [MeSH Terms]) OR "clinical trial"[Publication Type]) OR random*[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms]) OR "therapeutic use"[MeSH Subheading]))</p> <p>#2 (((((((((((((((granulocytopeni*[Title/Abstract]) OR agranulocytosis[Title/Abstract]) OR neutropeni*[Title/Abstract]) OR leukopeni*[Title/Abstract]) OR "bone-marrow"[Title/Abstract]) OR transplant*[Title/Abstract]) OR metaplasia*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract]) OR leukemi*[Title/Abstract]) OR lymphom*[Title/Abstract]) OR cancer[Title/Abstract]) OR AIDS[Title/Abstract]) OR HIV[Title/Abstract]) OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Title/Abstract]) OR Immunocompromised[Title/Abstract]) OR Immunosuppress*[Title/Abstract]) OR Immunodepress*[Title/Abstract]</p> <p>#3 (((((((("Immunocompromised Host"[MeSH Terms]) OR agranulocytosis[MeSH Terms]) OR neutropenia[MeSH Terms]) OR leukopenia[MeSH Terms]) OR "bone marrow transplantation"[MeSH Terms]) OR "organ transplantation"[MeSH Terms]) OR metaplasia[MeSH Terms]) OR neoplasms[MeSH Terms]) OR leukemia[MeSH Terms]) OR HIV[MeSH Terms]) OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[MeSH Terms]</p> <p>#4 (((((((((((((((("amphotericin B"[Title/Abstract]) OR "liposomal amphotericin B"[Title/Abstract]) OR "amphotericin B colloidal dispersion"[Title/Abstract]) OR "amphotericin B lipid complex"[Title/Abstract]) OR "amphotericin B - deoxycholate"[Title/Abstract]) OR "amphotericin B-deoxycholate"[Title/Abstract]) OR "amphotericin B deoxycholate"[Title/Abstract]) OR Abelcet[Title/Abstract]) OR AmBisome[Title/Abstract]) OR Amphotec[Title/Abstract]) OR Amphocin[Title/Abstract]) OR Amphocil[Title/Abstract]) OR Fungisome[Title/Abstract]) OR Fungizone[Title/Abstract]) OR Fungilin[Title/Abstract]) OR "HAmB-DOC"[Title/Abstract]) OR "L-AmB"[Title/Abstract]) OR "D-AmB cpd"[Title/Abstract])</p> <p>#1AND (#2 OR #3) AND #4 AND hasabstract</p>

Base de dados	Estratégia completa
Scopus	<p>#1 ((TITLE-ABS-KEY (clinical AND trial) OR TITLE-ABS-KEY ("clinical trials") OR TITLE-ABS-KEY (random*) OR TITLE-ABS-KEY ("random allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic use"))))</p> <p>#2 (TITLE-ABS-KEY(granunocytopeni*) OR TITLE-ABS-KEY(agranulocytosis) OR TITLE-ABS-KEY(neutropeni*) OR TITLE-ABS-KEY(leukopeni*) OR TITLE-ABS-KEY("bone-marrow") OR TITLE-ABS-KEY(transplant*) OR TITLE-ABS-KEY(metaplasia*) OR TITLE-ABS-KEY(neoplas*) OR TITLE-ABS-KEY(malignan*) OR TITLE-ABS-KEY(leukemi*) OR TITLE-ABS-KEY(lymphom*) OR TITLE-ABS-KEY(cancer) OR TITLE-ABS-KEY(HIV) OR TITLE-ABS-KEY(AIDS) OR TITLE-ABS-KEY("Acquired Immunodeficiency Syndrome") OR TITLE-ABS-KEY(Immunocompromised) OR TITLE-ABS-KEY(Immunodepress*) OR TITLE-ABS-KEY(Immunossupress*))</p> <p>#3 ((TITLE-ABS-KEY ("amphotericin B") OR TITLE-ABS-KEY ("liposomal amphotericin B") OR TITLE-ABS-KEY ("amphotericin B colloidal dispersion") OR TITLE-ABS-KEY ("amphotericin B lipid complex") OR TITLE-ABS-KEY ("amphotericin B - deoxycholate") OR TITLE-ABS-KEY ("amphotericin B deoxycholate") OR TITLE-ABS-KEY ("amphotericin B-deoxycholate") OR TITLE-ABS-KEY (abelcet) OR TITLE-ABS-KEY (ambisome) OR TITLE-ABS-KEY (amphotec) OR TITLE-ABS-KEY (amphocin) OR TITLE-ABS-KEY (amphocil) OR TITLE-ABS-KEY (fungisome) OR TITLE-ABS-KEY (fungizone) OR TITLE-ABS-KEY (fungilin) OR TITLE-ABS-KEY ("HAmB-DOC") OR TITLE-ABS-KEY ("L-AmB") OR TITLE-ABS-KEY ("D-AmB cpd"))))</p> <p>#4 (LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar"))</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>
SciELO	<p>"Randomized clinical trial" AND (Amphocil OR Abelcet OR AmBisome OR Amphotec OR Amphocin OR Fungisome OR Fungizone OR Fungilin OR amphotericin B)</p>
Web of Science	<p>"clinical trial" AND "amphotericin B" AND Immunocompromised</p>

**APÊNDICE IV – ESTRATÉGIAS DE BUSCA COMPLETAS PARA
O ESTUDO 2**

Base de dados	Estratégia completa
PubMed	<p>#1 “systematic review”[TIAB] OR “meta-analysis”[PT] OR “meta-analysis”[TIAB]</p> <p>#2 “drug therapy”[MH] OR (medication[TIAB] AND “patient compliance”[MH]) OR “medication adherence”[MH] OR “medication adherence”[TIAB]</p> <p>#1 AND #2</p>

**APÊNDICE V – REFERÊNCIAS COMPLETAS DAS META-ANÁLISES
INCLUÍDAS NO CASO 2**

1. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713-9.
2. Burudpakdee C, Khan Z M, Gala S, Nanavaty M, Kaura S. Impact of patient programs on adherence and persistence in inflammatory and immunologic diseases: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:435-48.
3. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(7-8):431-7.
4. Chase J A, Bogener J L, Ruppar T M, Conn V S. The Effectiveness of Medication Adherence Interventions Among Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs.* 2016;31(4):357-66.
5. Conn V S, Enriquez M, Ruppar T M, Chan K C. Cultural relevance in medication adherence interventions with underrepresented adults: systematic review and meta-analysis of outcomes. *Prev Med.* 2014;69:239-47.
6. Conn V S, Hafdahl A R, Cooper P S, Ruppar T M, Mehr D R, Russell C L. Interventions to improve medication adherence among older adults: meta-analysis of adherence outcomes among randomized controlled trials. *Gerontologist.* 2009;49(4):447-62.
7. Conn V S, Ruppar T M, Chan K C, Dunbar-Jacob J, Pepper G A, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(1):145-60.
8. Conn V S, Ruppar T M, Chase J A, Enriquez M, Cooper P S. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(12):94.
9. Conn V S, Ruppar T M, Enriquez M, Cooper P. Medication adherence interventions that target subjects with adherence problems: Systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12(2):218-46.
10. de Bruin M, Viechtbauer W, Schaalma H P, Kok G, Abraham C, Hospers H J. Standard care impact on effects of highly active antiretroviral therapy adherence interventions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2010;170(3):240-50.
11. De Simoni A, Hardeman W, Mant J, Farmer A J, Kinmonth A L. Trials to improve blood pressure through adherence to antihypertensives in stroke/TIA: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(4):e000251.
12. Demonceau J, Ruppar T, Kristanto P, Hughes D A, Fargher E, Kardas P, et al. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs.* 2013;73(6):545-62.
13. Easthall C, Song F, Bhattacharya D. A meta-analysis of cognitive-based behaviour change techniques as interventions to improve medication adherence. *BMJ Open.* 2013;3(8).
14. Falagas M E, Karagiannis A K, Nakouti T, Tansarli G S. Compliance with once-daily versus twice or thrice-daily administration of antibiotic regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116207.
15. Fenerty S D, West C, Davis S A, Kaplan S G, Feldman S R. The effect of reminder systems on patients' adherence to treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:127-35.
16. Finitsis D J, Pellowski J A, Johnson B T. Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9(2):e88166.
17. Fletcher B R, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus R J. The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(10):1209-21.

18. Gray R, Bressington D, Ivanecka A, Hardy S, Jones M, Schulz M, et al. Is adherence therapy an effective adjunct treatment for patients with schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:90.
19. Hart J E, Jeon C Y, Ivers L C, Behforouz H L, Caldas A, Drobac P C, et al. Effect of directly observed therapy for highly active antiretroviral therapy on virologic, immunologic, and adherence outcomes: a meta-analysis and systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54(2):167-79.
20. Heneghan C J, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005025.
21. Hollands G J, McDermott M S, Lindson-Hawley N, Vogt F, Farley A, Aveyard P. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):CD009164.
22. Horvath T, Azman H, Kennedy G E, Rutherford G W. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):CD009756.
23. Iglay K, Cao X, Mavros P, Joshi K, Yu S, Tunceli K. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Medication Adherence With Once-weekly Versus Once-daily Therapy. *Clin Ther*. 2015;37(8):1813-21 e1.
24. Iskedjian M, Einarson T R, MacKeigan L D, Shear N, Addis A, Mittmann N, et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther*. 2002;24(2):302-16.
25. Kanfers S, Park J J, Chan K, Ford N, Forrest J, Thorlund K, et al. Use of peers to improve adherence to antiretroviral therapy: a global network meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(1):21141.
26. Kanfers S, Park J J, Chan K, Socias M E, Ford N, Forrest J I, et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1):e31-e40.
27. Kassavou A, Sutton S. Automated telecommunication interventions to promote adherence to cardio-metabolic medications: meta-analysis of effectiveness and meta-regression of behaviour change techniques. *Health Psychol Rev*. 2018;12(1):25-42.
28. Kauppi K, Valimaki M, Hatonen H M, Kuosmanen L M, Warwick-Smith K, Adams C E. Information and communication technology based prompting for treatment compliance for people with serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD009960.
29. Langebeek N, Nieuwkerk P. Electronic medication monitoring-informed counseling to improve adherence to combination anti-retroviral therapy and virologic treatment outcomes: a meta-analysis. *Front Public Health*. 2015;3:139.
30. MacDonald L, Chapman S, Syrett M, Bowskill R, Horne R. Improving medication adherence in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of 30 years of intervention trials. *J Affect Disord*. 2016;194:202-21.
31. Mahtani K R, Heneghan C J, Glasziou P P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD005025.
32. Manias E, Williams A. Medication adherence in people of culturally and linguistically diverse backgrounds: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):964-82.
33. Miller L, Schuz B, Walters J, Walters E H. Mobile Technology Interventions for Asthma Self-Management: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5(5):e57.
34. Morrissey E C, Durand H, Nieuwlaat R, Navarro T, Haynes R B, Walsh J C, et al. Effectiveness and content analysis of interventions to enhance medication adherence and blood pressure control in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Health*. 2017;32(10):1195-1232.

35. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, Socias M E, Negussie E, Wu P, et al. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2017;20(Suppl 4):21647.
36. Normansell R, Kew K M, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD012226.
37. Palacio A, Garay D, Langer B, Taylor J, Wood B A, Tamariz L. Motivational Interviewing Improves Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2016;31(8):929-40.
38. Parienti J J, Bangsberg D R, Verdon R, Gardner E M. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):484-8.
39. Peterson A M, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(7):657-65.
40. Petry N M, Rash C J, Byrne S, Ashraf S, White W B. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(9):888-96.
41. Rash J A, Campbell D J, Tonelli M, Campbell T S. A systematic review of interventions to improve adherence to statin medication: What do we know about what works? *Prev Med.* 2016;90:155-69.
42. Readdean K C, Heuer A J, Scott Parrott J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2017.
43. Rocha B S, Silveira M P, Moraes C G, Kuchenbecker R S, Dal-Pizzol T S. Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(3):251-8.
44. Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belio J, Fernandez A, Garcia-Campayo J, Pujol M M, et al. Effectiveness of pharmacist care in the improvement of adherence to antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011;45(1):39-48.
45. Ruppar T M, Delgado J M, Temple J. Medication adherence interventions for heart failure patients: A meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2015;14(5):395-404.
46. Ruppar T M, Dunbar-Jacob J M, Mehr D R, Lewis L, Conn V S. Medication adherence interventions among hypertensive black adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(6):1145-1154.
47. Sakakibara B M, Kim A J, Eng J J. A Systematic Review and Meta-Analysis on Self-Management for Improving Risk Factor Control in Stroke Patients. *Int J Behav Med.* 2017;24(1):42-53.
48. Santo K, Kirkendall S, Laba T L, Thakkar J, Webster R, Chalmers J, et al. Interventions to improve medication adherence in coronary disease patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(10):1065-76.
49. Simoni J M, Pearson C R, Pantalone D W, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43 Suppl 1:S23-35.
50. Sin N L, DiMatteo M R. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2014;47(3):259-69.
51. Takiya L N, Peterson A M, Finley R S. Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1617-24.
52. Tao D, Xie L, Wang T, Wang T. A meta-analysis of the use of electronic reminders for patient adherence to medication in chronic disease care. *J Telemed Telecare.* 2015;21(1):3-13.
53. Thakkar J, Kurup R, Laba T L, Santo K, Thiagalingam A, Rodgers A, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(3):340-9.

54. Van Camp Y P, Van Rompaey B, Elseviers M M. Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):761-70.
55. van Driel M L, Morledge M D, Ulep R, Shaffer J P, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD004371.
56. van Galen K A, Nellen J F, Nieuwkerk P T. The Effect on Treatment Adherence of Administering Drugs as Fixed-Dose Combinations versus as Separate Pills: Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Res Treat*. 2014;2014:967073.
57. Vignon Zomahoun H T, de Bruin M, Guillaumie L, Moisan J, Gregoire J P, Perez N, et al. Effectiveness and Content Analysis of Interventions to Enhance Oral Antidiabetic Drug Adherence in Adults with Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*. 2015;18(4):530-40.
58. Wald D S, Butt S, Bestwick J P. One-way versus two-way text messaging on improving medication adherence: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2015;128(10):1139 e1-5.
59. Zhu Y, Zhou Y, Zhang L, Zhang J, Lin J. Efficacy of interventions for adherence to the immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients: a meta-analysis and systematic review. *J Investig Med*. 2017;65(7):1049-1056.
60. Zomahoun H T V, Guenette L, Gregoire J P, Lauzier S, Lawani A M, Ferdynus C, et al. Effectiveness of motivational interviewing interventions on medication adherence in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46(2):589-602.
61. Zou H, Li Z, Nolan M T, Arthur D, Wang H, Hu L. Self-management education interventions for persons with schizophrenia: a meta-analysis. *Int J Ment Health Nurs*. 2013;22(3):256-71.

**APÊNDICE VI – REFERÊNCIAS COMPLETAS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS
INCLUÍDOS NO CASO 2**

1. Alhalaqia F, Deane K H, Nawafleh A H, Clark A, Gray R. Adherence therapy for medication non-compliant patients with hypertension: a randomised controlled trial. *J Hum Hypertens*. 2012;26(2):117-26.
2. Al-Saffar N, Deshmukh A A, Carter P, Adib S M. Effect of information leaflets and counselling on antidepressant adherence: open randomised controlled trial in a psychiatric hospital in Kuwait. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2005;13(2):123-131.
3. Anderson K H, Ford S, Robson D, Cassis J, Rodrigues C, Gray R. An exploratory, randomized controlled trial of adherence therapy for people with schizophrenia. *Int J Ment Health Nurs*. 2010;19(5):340-9.
4. Apter A J, Wang X, Bogen D K, Rand C S, McElligott S, Polsky D, et al. Problem solving to improve adherence and asthma outcomes in urban adults with moderate or severe asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):516-23 e1-5.
5. Azrin N H, Teichner G. Evaluation of an instructional program for improving medication compliance for chronically mentally ill outpatients. *Behav Res Ther*. 1998;36(9):849-61.
6. Bailey B, Carney S L, Gillies A A, Smith A J. Antihypertensive drug treatment: a comparison of usual care with self blood pressure measurement. *J Hum Hypertens*. 1999;13(2):147-50.
7. Baird M G, Bentley-Taylor M M, Carruthers S G, Dawson K G, Laplante L E, Larochelle P, et al. A study of efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betacloc) in hypertension. *Betacloc Compliance Canadian Cooperative Study Group. Clin Invest Med*. 1984;7(2):95-102.
8. Begley S, Livingstone C, Hodges N, Williamson V. Impact of domiciliary pharmacy visits on medication management in an elderly population. *International Journal of Pharmacy Practice*. 1997;5(3):111-121.
9. Bender B G, Apter A, Bogen D K, Dickinson P, Fisher L, Wamboldt F S, et al. Test of an interactive voice response intervention to improve adherence to controller medications in adults with asthma. *J Am Board Fam Med*. 2010;23(2):159-65.
10. Berg J, Dunbar-Jacob J, Sereika S M. An evaluation of a self-management program for adults with asthma. *Clin Nurs Res*. 1997;6(3):225-38.
11. Berg K M, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten J H. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 2011;113(2-3):192-9.
12. Bessa A B, Felipe C R, Hannun P, Sayuri P, Felix M J, Ruppel P, et al. Prospective Randomized Trial Investigating the Influence of Pharmaceutical Care on the Intra-Individual Variability of Tacrolimus Concentrations Early After Kidney Transplant. *Ther Drug Monit*. 2016;38(4):447-55.
13. Bogner H R, de Vries H F. Integrating type 2 diabetes mellitus and depression treatment among African Americans: a randomized controlled pilot trial. *Diabetes Educ*. 2010;36(2):284-92.
14. Bogner H R, de Vries H F. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6(4):295-301.
15. Bogner H R, Morales K H, de Vries H F, Cappola A R. Integrated management of type 2 diabetes mellitus and depression treatment to improve medication adherence: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2012;10(1):15-22.
16. Boissel J P, Meillard O, Perrin-Fayolle E, Ducruet T, Alamercury Y, Sassano P, et al. Comparison between a bid and a tid regimen: improved compliance with no improved antihypertensive effect. The EOL Research Group. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(1-2):63-7.

17. Brown I, Sheeran P, Reuber M. Enhancing antiepileptic drug adherence: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav.* 2009;16(4):634-9.
18. Capoccia K L, Boudreau D M, Blough D K, Ellsworth A J, Clark D R, Stevens N G, et al. Randomized trial of pharmacist interventions to improve depression care and outcomes in primary care. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(4):364-72.
19. Chatkin J M, Blanco D C, Scaglia N, Wagner M B, Fritscher C C. Impact of a low-cost and simple intervention in enhancing treatment adherence in a Brazilian asthma sample. *J Asthma.* 2006;43(4):263-6.
20. Cheung R, Sullens C M, Seal D, Dickins J, Nicholson P W, Deshmukh A A, et al. The paradox of using a 7 day antibacterial course to treat urinary tract infections in the community. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26(4):391-8.
21. Cochran S D. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol.* 1984;52(5):873-8.
22. Cole P, Emmanuel. Drug consultation: its significance to the discharged hospital patient and its relevance as a role for the pharmacist. *Am J Hosp Pharm.* 1971;28(12):954-60.
23. Collier A C, Ribaud H, Mukherjee A L, Feinberg J, Fischl M A, Chesney M. A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(8):1398-406.
24. Cordasco K M, Asch S M, Bell D S, Guterman J J, Gross-Schulman S, Ramer L, et al. A low-literacy medication education tool for safety-net hospital patients. *Am J Prev Med.* 2009;37(6 Suppl 1):S209-16.
25. Cramer J A, Rosenheck R. Enhancing medication compliance for people with serious mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 1999;187(1):53-5.
26. Crockett J, Taylor S, Grabham A, Stanford P. Patient outcomes following an intervention involving community pharmacists in the management of depression. *Aust J Rural Health.* 2006;14(6):263-9.
27. Crome P, Curl B, Boswell M, Corless D, Lewis R R. Assessment of a new calendar pack--the 'C-Pak'. *Age Ageing.* 1982;11(4):275-9.
28. da Costa T M, Barbosa B J, Gomes e Costa D A, Sigulem D, de Fatima Marin H, Filho A C, et al. Results of a randomized controlled trial to assess the effects of a mobile SMS-based intervention on treatment adherence in HIV/AIDS-infected Brazilian women and impressions and satisfaction with respect to incoming messages. *Int J Med Inform.* 2012;81(4):257-69.
29. Detry J M, Block P, De Backer G, Degaute J P. Patient compliance and therapeutic coverage: comparison of amlodipine and slow release nifedipine in the treatment of hypertension. The Belgian Collaborative Study Group. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;47(6):477-81.
30. Dilorio C, McCarty F, Resnicow K, McDonnell Holstad M, Soet J, Yeager K, et al. Using motivational interviewing to promote adherence to antiretroviral medications: a randomized controlled study. *AIDS Care.* 2008;20(3):273-83.
31. Dilorio C, Reisinger E L, Yeager K A, McCarty F. A telephone-based self-management program for people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(1):232-6.
32. Dogan S, Sabanciogullari S. The effects of patient education in lithium therapy on quality of life and compliance. *Arch Psychiatr Nurs.* 2003;17(6):270-5.
33. Edworthy S M, Devins G M. Improving medication adherence through patient education distinguishing between appropriate and inappropriate utilization. Patient Education Study Group. *J Rheumatol.* 1999;26(8):1793-801.
34. Eker F, Harkin S. Effectiveness of six-week psychoeducation program on adherence of patients with bipolar affective disorder. *J Affect Disord.* 2012;138(3):409-16.
35. Elixhauser A, Eisen S A, Romeis J C, Homan S M. The effects of monitoring and feedback on compliance. *Med Care.* 1990;28(10):882-93.

36. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H, Laugesen B, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomised controlled trial of the web-guided 'Constant-care' approach. *Gut*. 2010;59(12):1652-61.
37. Eron J J, Yetzer E S, Ruane P J, Becker S, Sawyer G A, Fisher R L, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. *AIDS*. 2000;14(6):671-81.
38. Eshelman F N, Fitzloff J. Effect of packaging on patient compliance with an antihypertensive medication. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1976;20(2):215-9.
39. Evans-Hudnall G L, Stanley M A, Clark A N, Bush A L, Resnicow K, Liu Y, et al. Improving secondary stroke self-care among underserved ethnic minority individuals: a randomized clinical trial of a pilot intervention. *J Behav Med*. 2014;37(2):196-204.
40. Faulkner M A, Wadibia E C, Lucas B D, Hilleman D E. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2000;20(4):410-6.
41. Fernandez S, Scales K L, Pineiro J M, Schoenthaler A M, Ogedegbe G. A senior center-based pilot trial of the effect of lifestyle intervention on blood pressure in minority elderly people with hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1860-6.
42. Fisher J D, Amico K R, Fisher W A, Cornman D H, Shuper P A, Trayling C, et al. Computer-based intervention in HIV clinical care setting improves antiretroviral adherence: the LifeWindows Project. *AIDS Behav*. 2011;15(8):1635-46.
43. Fulmer T T, Feldman P H, Kim T S, Carty B, Beers M, Molina M, et al. An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. *J Gerontol Nurs*. 1999;25(8):6-14.
44. Fyllingen G, Arnesen A R, Ronnevig J. Phenoxymethylpenicillin two or three times daily in bacterial upper respiratory tract infections: a blinded, randomized and controlled clinical study. *Scand J Infect Dis*. 1991;23(6):755-61.
45. Gabriel M, Gagnon J P, Bryan C K. Improved patients compliance through use of a daily drug reminder chart. *Am J Public Health*. 1977;67(10):968-9.
46. Garcia M F, Bravin A M, Garcia P D, Contti M M, Nga H S, Takase H M, et al. Behavioral measures to reduce non-adherence in renal transplant recipients: a prospective randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(11):1899-905.
47. Garnett W R, Davis L J, McKenney J M, Steiner K C. Effect of telephone follow-up on medication compliance. *Am J Hosp Pharm*. 1981;38(5):676-9.
48. Gatwood J, Balkrishnan R, Erickson S R, An L C, Piette J D, Farris K B. The impact of tailored text messages on health beliefs and medication adherence in adults with diabetes: A randomized pilot study. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12(1):130-40.
49. Girvin B, McDermott B J, Johnston G D. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens*. 1999;17(11):1627-31.
50. Golin C E, Earp J, Tien H C, Stewart P, Porter C, Howie L. A 2-arm, randomized, controlled trial of a motivational interviewing-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy (ART) among patients failing or initiating ART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(1):42-51.
51. Gonzalez-Fernandez R A, Rivera M, Torres D, Quiles J, Jackson A. Usefulness of a systemic hypertension in-hospital educational program. *Am J Cardiol*. 1990;65(20):1384-6.
52. Goodyer L I, Miskelly F, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? *Br J Clin Pract*. 1995;49(4):173-6.
53. Goswami N J, Dekoven M, Kuznik A, Mardekian J, Krukas M R, Liu L Z, et al. Impact of an integrated intervention program on atorvastatin adherence: a randomized controlled trial. *Int J Gen Med*. 2013;6:647-55.
54. Granger B B, Ekman I, Hernandez A F, Sawyer T, Bowers M T, DeWald T A, et al. Results of the Chronic Heart Failure Intervention to Improve MEdication Adherence study: A randomized intervention in high-risk patients. *Am Heart J*. 2015;169(4):539-48.

55. Grant R W, Devita N G, Singer D E, Meigs J B. Improving adherence and reducing medication discrepancies in patients with diabetes. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):962-9.
56. Hardy H, Kumar V, Doros G, Farmer E, Drainoni M L, Rybin D, et al. Randomized controlled trial of a personalized cellular phone reminder system to enhance adherence to antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2011;25(3):153-61.
57. Henry A, Batey R G. Enhancing compliance not a prerequisite for effective eradication of *Helicobacter pylori*: the HeLP Study. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):811-5.
58. Hilleman D E, Mohiuddin S M, Lucas B D, Jr., Shinn B, Elsasser G N. Conversion from sustained-release to immediate-release calcium entry blockers: outcome in patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Ther*. 1993;15(6):1002-10.
59. Ho L Y, Camejo L, Kahook M Y, Noecker R. Effect of audible and visual reminders on adherence in glaucoma patients using a commercially available dosing aid. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):769-72.
60. Holzemer W L, Bakken S, Portillo C J, Grimes R, Welch J, Wantland D, et al. Testing a nurse-tailored HIV medication adherence intervention. *Nurs Res*. 2006;55(3):189-97.
61. Hosseini Nasab M, Jahangard-Rafsanjani Z, Mohagheghi A, Sarayani A, Rashidian A, Javadi M, et al. Self-monitoring of blood pressure for improving adherence to antihypertensive medicines and blood pressure control: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2014;27(11):1339-45.
62. Ingersoll K S, Farrell-Carnahan L, Cohen-Filipic J, Heckman C J, Ceperich S D, Hettema J, et al. A pilot randomized clinical trial of two medication adherence and drug use interventions for HIV+ crack cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 2011;116(1-3):177-87.
63. Janson S L, Fahy J V, Covington J K, Paul S M, Gold W M, Boushey H A. Effects of individual self-management education on clinical, biological, and adherence outcomes in asthma. *Am J Med*. 2003;115(8):620-6.
64. Jerant A F, Azari R, Martinez C, Nesbitt T S. A randomized trial of telenursing to reduce hospitalization for heart failure: patient-centered outcomes and nursing indicators. *Home Health Care Serv Q*. 2003;22(1):1-20.
65. Johnson M O, Dilworth S E, Taylor J M, Neilands T B. Improving coping skills for self-management of treatment side effects can reduce antiretroviral medication nonadherence among people living with HIV. *Ann Behav Med*. 2011;41(1):83-91.
66. Jones D L, Ishii M, LaPerriere A, Stanley H, Antoni M, Ironson G, et al. Influencing medication adherence among women with AIDS. *AIDS Care*. 2003;15(4):463-74.
67. Kamal A K, Shaikh Q, Pasha O, Azam I, Islam M, Memon A A, et al. A randomized controlled behavioral intervention trial to improve medication adherence in adult stroke patients with prescription tailored Short Messaging Service (SMS)-SMS4Stroke study. *BMC Neurol*. 2015;15:212.
68. Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(3):531-6.
69. Kardas P. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):213-6.
70. Khonsari S, Subramanian P, Chinna K, Latif L A, Ling L W, Gholami O. Effect of a reminder system using an automated short message service on medication adherence following acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2015;14(2):170-9.
71. Kim J I, Lee S, Kim J H. Effects of a web-based stroke education program on recurrence prevention behaviors among stroke patients: a pilot study. *Health Educ Res*. 2013;28(3):488-501.
72. Klang S H, Ben-Amnon Y, Cohen Y, Barak Y. Community pharmacists' support improves antidepressant adherence in the community. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(6):316-9.

73. Koenig L J, Pals S L, Bush T, Pratt Palmore M, Stratford D, Ellerbrock T V. Randomized controlled trial of an intervention to prevent adherence failure among HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. *Health Psychol.* 2008;27(2):159-69.
74. Kogos S C. Support Groups and Treatment Adherence in a Geriatric Outpatient Clinic. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings.* 2004;11(4):275-282.
75. Kotowycz M A, Cosman T L, Tartaglia C, Afzal R, Syal R P, Natarajan M K. Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction--a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneous coronary intervention patients (the Safe-Depart Trial). *Am Heart J.* 2010;159(1):117 e1-6.
76. Kozuki Y, Schepp K G. Visual-feedback therapy for antipsychotic medication adherence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(1):57-61.
77. Krier B P, Parker R D, Grayson D, Byrd G. Effect of diabetes education on glucose control. *J La State Med Soc.* 1999;151(2):86-92.
78. Kruse W, Eggert-Kruse W, Rampmaier J, Runnebaum B, Weber E. Dosage frequency and drug-compliance behaviour--a comparative study on compliance with a medication to be taken twice or four times daily. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(6):589-92.
79. Cohen C J, Kubota M, Brachman P S, Harley W B, Schneider S, Williams V C, et al. Short-term safety and tolerability of a once-daily fixed-dose abacavir-lamivudine combination versus twice-daily dosing of abacavir and lamivudine as separate components: findings from the ALOHA study. *Pharmacotherapy.* 2008;28(3):314-22.
80. Laramee A S, Levinsky S K, Sargent J, Ross R, Callas P. Case management in a heterogeneous congestive heart failure population: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):809-17.
81. Lee J K, Grace K A, Taylor A J. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(21):2563-71.
82. Lee M, Kemp J A, Canning A, Egan C, Tataronis G, Farraye F A. A randomized controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med.* 1999;159(19):2312-6.
83. Linkewich J A, Catalano R B, Flack H L. The Effect of Packaging and Instruction on Outpatient Compliance with Medication Regimens. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy.* 1974;8(1):10-15.
84. Lipton H L, Bird J A. The impact of clinical pharmacists' consultations on geriatric patients' compliance and medical care use: a randomized controlled trial. *Gerontologist.* 1994;34(3):307-15.
85. Lopez Cabezas C, Falces Salvador C, Cubi Quadrada D, Arnau Bartes A, Ylla Bore M, Muro Perea N, et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs regular follow-up in patients with heart failure. *Fam Hosp.* 2006;30(6):328-42.
86. Lourenco L B, Rodrigues R C, Ciol M A, Sao-Joao T M, Cornelio M E, Dantas R A, et al. A randomized controlled trial of the effectiveness of planning strategies in the adherence to medication for coronary artery disease. *J Adv Nurs.* 2014;70(7):1616-28.
87. Lourens H, Woodward M C. Impact of a Medication Card on Compliance in Older People. *Australian Journal on Ageing.* 1994;13(2):72-76.
88. Lua P L, Neri W S. A randomised controlled trial of an SMS-based mobile epilepsy education system. *J Telemed Telecare.* 2013;19(1):23-8.
89. Lv Y, Zhao H, Liang Z, Dong H, Liu L, Zhang D, et al. A mobile phone short message service improves perceived control of asthma: a randomized controlled trial. *Telemed J E Health.* 2012;18(6):420-6.
90. Macintosh P W, Pond G R, Pond B J, Leung V, Siu L L. A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2007;16(4):380-6.

91. Maduka O, Tobin-West C I. Adherence counseling and reminder text messages improve uptake of antiretroviral therapy in a tertiary hospital in Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2013;16(3):302-8.
92. Maneesriwongul W, Prajanket O-O, Saengcharnchai P. Effects of motivational interviewing or an educational video on knowledge about HIV/AIDS, health beliefs and antiretroviral medication adherence among adult Thais with HIV/AIDS. *Pacific Rim International Journal of Nursing Research.* 2012;16(2):124-137.
93. Marquez Contreras E, Casado Martinez J J, Corchado Albalat Y, Chaves Gonzalez R, Grandio A, Losada Velasco C, et al. [Efficacy of an intervention to improve treatment compliance in hyperlipidemias]. *Aten Primaria.* 2004;33(8):443-50.
94. Marquez Contreras E, Vegazo Garcia O, Martel Claros N, Gil Guillen V, de la Figuera von Wichmann M, Casado Martinez J J, et al. Efficacy of telephone and mail intervention in patient compliance with antihypertensive drugs in hypertension. ETECUM-HTA study. *Blood Press.* 2005;14(3):151-8.
95. Martinot J B, Carr W D, Cullen S, Heredia Budo J L, Bauer K, MacLeod C, et al. A comparative study of clarithromycin modified release and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Adv Ther.* 2001;18(1):1-11.
96. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, et al. Does a combination pill of antihypertensive drugs improve medication adherence in Japanese? A randomized controlled trial. *Circ J.* 2012;76(6):1415-22.
97. Mbuagbaw L, Thabane L, Ongolo-Zogo P, Lester R T, Mills E J, Smieja M, et al. The Cameroon Mobile Phone SMS (CAMPS) trial: a randomized trial of text messaging versus usual care for adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2012;7(12):e46909.
98. McGillicuddy J W, Gregoski M J, Weiland A K, Rock R A, Brunner-Jackson B M, Patel S K, et al. Mobile Health Medication Adherence and Blood Pressure Control in Renal Transplant Recipients: A Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 2013;2(2):e32.
99. McKenney J M, Munroe W P, Wright J T, Jr. Impact of an electronic medication compliance aid on long-term blood pressure control. *J Clin Pharmacol.* 1992;32(3):277-83.
100. Miller P, Wikoff R, Garrett M J, McMahon M, Smith T. Regimen compliance two years after myocardial infarction. *Nurs Res.* 1990;39(6):333-6.
101. Mooney M, Babb D, Jensen J, Hatsukami D. Interventions to increase use of nicotine gum: a randomized, controlled, single-blind trial. *Nicotine Tob Res.* 2005;7(4):565-79.
102. Mooney M E, Sayre S L, Hokanson P S, Stotts A L, Schmitz J M. Adding MEMS feedback to behavioral smoking cessation therapy increases compliance with bupropion: a replication and extension study. *Addict Behav.* 2007;32(4):875-80.
103. Moss A C, Chaudhary N, Tukey M, Junior J, Cury D, Falchuk K R, et al. Impact of a patient-support program on mesalamine adherence in patients with ulcerative colitis--a prospective study. *J Crohns Colitis.* 2010;4(2):171-5.
104. Murphy D A, Lu M C, Martin D, Hoffman D, Marelich W D. Results of a pilot intervention trial to improve antiretroviral adherence among HIV-positive patients. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2002;13(6):57-69.
105. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberval H. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients--a randomized controlled trial. *Age Ageing.* 2001;30(1):33-40.
106. Nessman D G, Carnahan J E, Nugent C A. Increasing compliance. Patient-operated hypertension groups. *Arch Intern Med.* 1980;140(11):1427-30.
107. Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, Knold B, Nissen N, Brixen K. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* 2010;81(2):155-60.
108. Nollen N L, Cox L S, Nazir N, Ellerbeck E F, Owen A, Pankey S, et al. A pilot clinical trial of varenicline for smoking cessation in black smokers. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(9):868-73.

109. O'Carroll R E, Chambers J A, Dennis M, Sudlow C, Johnston M. Improving adherence to medication in stroke survivors: a pilot randomised controlled trial. *Ann Behav Med*. 2013;46(3):358-68.
110. Ollivier L, Romand O, Marimoutou C, Michel R, Pognant C, Todesco A, et al. Use of short message service (SMS) to improve malaria chemoprophylaxis compliance after returning from a malaria endemic area. *Malar J*. 2009;8:236.
111. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, Litt M, McCusker C, Connors M, et al. Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(4):411-5.
112. Park D C, Morrell R W, Frieske D, Kincaid D. Medication adherence behaviors in older adults: effects of external cognitive supports. *Psychol Aging*. 1992;7(2):252-6.
113. Park L G, Howie-Esquivel J, Chung M L, Dracup K. A text messaging intervention to promote medication adherence for patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2014;94(2):261-8.
114. Park Y H, Chang H, Kim J, Kwak J S. Patient-tailored self-management intervention for older adults with hypertension in a nursing home. *J Clin Nurs*. 2013;22(5-6):710-22.
115. Parsons J T, Golub S A, Rosof E, Holder C. Motivational interviewing and cognitive-behavioral intervention to improve HIV medication adherence among hazardous drinkers: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(4):443-50.
116. Pearson C R, Micek M A, Simoni J M, Hoff P D, Matediana E, Martin D P, et al. Randomized control trial of peer-delivered, modified directly observed therapy for HAART in Mozambique. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(2):238-44.
117. Polack J, Jorgenson D, Robertson P. Evaluation of Different Methods of Providing Medication-Related Education to Patients following Myocardial Infarction. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 2008;141(4):241-247.
118. Pullar T, Birtwell A J, Wiles P G, Hay A, Feely M P. Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44(5):540-5.
119. Purcell D W, Latka M H, Metsch L R, Latkin C A, Gomez C A, Mizuno Y, et al. Results from a randomized controlled trial of a peer-mentoring intervention to reduce HIV transmission and increase access to care and adherence to HIV medications among HIV-seropositive injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46 Suppl 2:S35-47.
120. Put C, van den Bergh O, Lemaigre V, Demedts M, Verleden G. Evaluation of an individualised asthma programme directed at behavioural change. *Eur Respir J*. 2003;21(1):109-15.
121. Qureshi N N, Hatcher J, Chaturvedi N, Jafar T H. Effect of general practitioner education on adherence to antihypertensive drugs: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7628):1030.
122. Ramirez-Garcia P, Cote J. An individualized intervention to foster optimal antiretroviral treatment-taking behavior among persons living with HIV: a pilot randomized controlled trial. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2012;23(3):220-32.
123. Raynor D K, Booth T G, Blenkinsopp A. Effects of computer generated reminder charts on patients' compliance with drug regimens. *BMJ*. 1993;306(6886):1158-61.
124. Rea M M, Tompson M C, Miklowitz D J, Goldstein M J, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71(3):482-92.
125. Remien R H, Stirratt M J, Dolezal C, Dognin J S, Wagner G J, Carballo-Diequez A, et al. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *AIDS*. 2005;19(8):807-14.
126. Rich M W, Beckham V, Wittenberg C, Leven C L, Freedland K E, Carney R M. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1190-5.

127. Rich M W, Gray D B, Beckham V, Wittenberg C, Luther P. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med.* 1996;101(3):270-6.
128. Rigsby M O, Rosen M I, Beauvais J E, Cramer J A, Rainey P M, O'Malley S S, et al. Cue-dose training with monetary reinforcement: pilot study of an antiretroviral adherence intervention. *J Gen Intern Med.* 2000;15(12):841-7.
129. Rinfret S, Rodes-Cabau J, Bagur R, Dery J P, Dorais M, Larose E, et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart.* 2013;99(8):562-9.
130. Roden S M, Harvey P G, Mayer P P, Spence L I. Evaluation of two techniques to improve drug compliance in the elderly. *Journal of Clinical & Experimental Gerontology.* 1985;7(1):71-82.
131. Rotheram-Borus M J, Swendeman D, Comulada W S, Weiss R E, Lee M, Lightfoot M. Prevention for substance-using HIV-positive young people: telephone and in-person delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37 Suppl 2:S68-77.
132. Rozenfeld V, Pflomm J-M, Singh K K, Bazil M K, Cheng J W M. Assessing the Impact of Medication Consultations with a Medication Event Monitoring System. *Hospital Pharmacy.* 1999;34(5):539-550.
133. Rubio-Valera M, March Pujol M, Fernandez A, Penarrubia-Maria M T, Trave P, Lopez Del Hoyo Y, et al. Evaluation of a pharmacist intervention on patients initiating pharmacological treatment for depression: a randomized controlled superiority trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(9):1057-66.
134. Ruppar T M. Randomized pilot study of a behavioral feedback intervention to improve medication adherence in older adults with hypertension. *J Cardiovasc Nurs.* 2010;25(6):470-9.
135. Safren S A, Otto M W, Worth J L, Salomon E, Johnson W, Mayer K, et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behav Res Ther.* 2001;39(10):1151-62.
136. Sajatovic M, Davies M A, Ganocy S J, Bauer M S, Cassidy K A, Hays R W, et al. A comparison of the life goals program and treatment as usual for individuals with bipolar disorder. *Psychiatr Serv.* 2009;60(9):1182-9.
137. Schaffer S D, Tian L. Promoting adherence: effects of theory-based asthma education. *Clin Nurs Res.* 2004;13(1):69-89.
138. Schectman G, Hiatt J, Hartz A. Telephone contacts do not improve adherence to niacin or bile acid sequestrant therapy. *Ann Pharmacother.* 1994;28(1):29-35.
139. Schmitz J M, Sayre S L, Stotts A L, Rothfleisch J, Mooney M E. Medication compliance during a smoking cessation clinical trial: a brief intervention using MEMS feedback. *J Behav Med.* 2005;28(2):139-47.
140. Schulz M, Gray R, Spiekermann A, Abderhalden C, Behrens J, Driessen M. Adherence therapy following an acute episode of schizophrenia: a multi-centre randomised controlled trial. *Schizophr Res.* 2013;146(1-3):59-63.
141. Shu A D, Stedman M R, Polinski J M, Jan S A, Patel M, Truppo C, et al. Adherence to osteoporosis medications after patient and physician brief education: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* 2009;15(7):417-24.
142. Silveira M P, Guttier M C, Page K, Moreira L B. Randomized controlled trial to evaluate the impact of pharmaceutical care on therapeutic success in HIV-infected patients in Southern Brazil. *AIDS Behav.* 2014;18 Suppl 1:S75-84.
143. Simkins C V, Wenzloff N J. Evaluation of a computerized reminder system in the enhancement of patient medication refill compliance. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986;20(10):799-802.
144. Simoni J M, Pantalone D W, Plummer M D, Huang B. A randomized controlled trial of a peer support intervention targeting antiretroviral medication adherence and depressive symptomatology in HIV-positive men and women. *Health Psychol.* 2007;26(4):488-95.

145. Smith S R, Rublein J C, Marcus C, Brock T P, Chesney M A. A medication self-management program to improve adherence to HIV therapy regimens. *Patient Educ Couns.* 2003;50(2):187-99.
146. Strandbygaard U, Thomsen S F, Backer V. A daily SMS reminder increases adherence to asthma treatment: a three-month follow-up study. *Respir Med.* 2010;104(2):166-71.
147. Morales Suarez-Varela M T. [Study on the use of a smart pillbox to improve treatment compliance]. *Aten Primaria.* 2009;41(4):185-91.
148. Sweeney S, Dixon J, Sutcliffe I. The impact of the clinical pharmacist on compliance in a geriatric population. *Pharm J.* 1989;242:R4-6.
149. Taggart A J, Johnston G D, McDevitt D G. Does the frequency of daily dosage influence compliance with digoxin therapy? *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(1):31-4.
150. Tuldra A, Fumaz C R, Ferrer M J, Bayes R, Arno A, Balague M, et al. Prospective randomized two-Arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25(3):221-8.
151. van Servellen G, Carpio F, Lopez M, Garcia-Teague L, Herrera G, Monterrosa F, et al. Program to enhance health literacy and treatment adherence in low-income HIV-infected Latino men and women. *AIDS Patient Care STDS.* 2003;17(11):581-94.
152. Volpp K G, Loewenstein G, Troxel A B, Doshi J, Price M, Laskin M, et al. A test of financial incentives to improve warfarin adherence. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:272.
153. Wagner G J, Kanouse D E, Golinelli D, Miller L G, Daar E S, Witt M D, et al. Cognitive-behavioral intervention to enhance adherence to antiretroviral therapy: a randomized controlled trial (CCTG 578). *AIDS.* 2006;20(9):1295-302.
154. Wagner G J, Lovely P, Schneider S. Pilot controlled trial of the adherence readiness program: an intervention to assess and sustain HIV antiretroviral adherence readiness. *AIDS Behav.* 2013;17(9):3059-65.
155. Wakefield B J, Holman J E, Ray A, Scherubel M, Burns T L, Kienzle M G, et al. Outcomes of a home telehealth intervention for patients with heart failure. *J Telemed Telecare.* 2009;15(1):46-50.
156. Walker C C. An educational intervention for hypertension management in older African Americans. *Ethn Dis.* 2000;10(2):165-74.
157. Wall T L, Sorensen J L, Batki S L, Delucchi K L, London J A, Chesney M A. Adherence to zidovudine (AZT) among HIV-infected methadone patients: a pilot study of supervised therapy and dispensing compared to usual care. *Drug Alcohol Depend.* 1995;37(3):261-9.
158. Wang K, Wang C, Xi L, Zhang Y, Ouyang Y, Lou H, et al. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(1):51-8.
159. Williams A, Manias E, Walker R, Gorelik A. A multifactorial intervention to improve blood pressure control in co-existing diabetes and kidney disease: a feasibility randomized controlled trial. *J Adv Nurs.* 2012;68(11):2515-25.
160. Williams A B, Fennie K P, Bova C A, Burgess J D, Danvers K A, Dieckhaus K D. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(3):314-21.
161. Winland-Brown J E, Valiante J. Effectiveness of different medication management approaches on elders' medication adherence. *Outcomes Manag Nurs Pract.* 2000;4(4):172-6.
162. Wong M C, Liu K Q, Wang H H, Lee C L, Kwan M W, Lee K W, et al. Effectiveness of a pharmacist-led drug counseling on enhancing antihypertensive adherence and blood pressure control: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(7):753-61.

163. Wright J M, Htun Y, Leong M G, Forman P, Ballard R C. Evaluation of the use of calendar blister packaging on patient compliance with STD syndromic treatment regimens. *Sex Transm Dis.* 1999;26(10):556-63.
164. Wu J R, Corley D J, Lennie T A, Moser D K. Effect of a medication-taking behavior feedback theory-based intervention on outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2012;18(1):1-9.
165. Wyatt G E, Longshore D, Chin D, Carmona J V, Loeb T B, Myers H F, et al. The efficacy of an integrated risk reduction intervention for HIV-positive women with child sexual abuse histories. *AIDS Behav.* 2004;8(4):453-62.
166. Zang X Y, Liu J F, Chai Y F, Wong F K, Zhao Y. Effect on blood pressure of a continued nursing intervention using chronotherapeutics for adult Chinese hypertensive patients. *J Clin Nurs.* 2010;19(7-8):1149-56.
167. Zarnke K B, Feagan B G, Mahon J L, Feldman R D. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens.* 1997;10(1):58-67.
168. Zillich A J, Sutherland J M, Kumbera P A, Carter B L. Hypertension outcomes through blood pressure monitoring and evaluation by pharmacists (HOME study). *J Gen Intern Med.* 2005;20(12):1091-6.

**APÊNDICE VII – AVALIAÇÃO COMPLETA DO RISCO DE VIÉS DOS
ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NO CASO 2**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alhalaiqa, 2012	+	+	+	+	?	+	+
Al-Saffar, 2005	?	?	+	+	+	+	?
Anderson, 2010	?	?	?	+	+	+	?
Apter, 2011	+	?	?	+	+	+	+
Azrin, 1998	?	?	?	+	?	+	?
Bailey, 1999	?	?	?	+	+	+	?
Baird, 1984	?	?	?	+	?	?	?
Begley, 1997	?	?	+	+	?	+	?
Bender, 2010	+	?	+	+	?	+	+
Berg, 1997	?	?	?	+	?	+	?
Berg, 2011	+	?	?	+	+	+	?
Bessa, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Bogner, 2008	?	?	?	+	?	+	+
Bogner, 2010	?	?	?	+	+	+	?
Bogner, 2012	+	?	+	+	+	+	+
Boissel, 1996	+	?	+	+	?	+	?
Brown, 2009	+	?	+	+	?	+	?
Capoccia, 2004	?	?	?	+	+	+	?
Chatkin, 2006	?	?	?	+	+	+	?
Cheung, 1988	?	?	?	+	?	+	?
Cochran, 2004	?	?	+	+	+	+	?
Cole, 1971	?	?	?	+	?	+	?
Collier, 2005	?	?	+	+	+	+	+
Cordasco, 2009	?	?	?	+	+	+	+
Cramer, 1999	?	?	?	+	+	+	?
Crockett, 2006	?	?	?	?	?	+	?
Crome, 1982	?	?	+	+	+	+	?
Da Costa, 2012	+	+	?	?	+	+	+
Detry, 1995	+	?	+	+	+	+	?
Dilorio, 2008	+	?	+	+	+	+	?
Dilorio, 2009	?	?	?	+	+	+	?
Dogan, 2003	?	?	?	?	?	?	?
Edworthy, 1999	?	?	?	+	+	+	?
Eker, 2012	?	?	?	+	+	+	+
Elixhauser, 1990	?	?	?	+	+	+	?
Elkjaer, 2010	+	+	?	+	+	+	+
Eron, 2000	?	?	+	?	+	+	?
Eshelman, 1976	?	?	+	+	+	+	?
Evans-Hudnall, 2014	+	?	?	+	+	+	?
Faulkner, 2000	+	?	?	+	+	+	?
Fernandez, 2008	?	?	?	+	?	+	+
Fisher, 2011	+	?	+	+	+	?	?
Fulmer, 1999	+	?	?	+	?	+	?
Fyllingen, 1991	?	+	+	+	+	+	?
Gabriel, 1977	?	?	?	+	?	+	?
Garcia, 2015	+	+	?	+	+	+	+
Garnett, 1981	+	?	?	+	?	+	?
Gatwood, 2016	+	?	?	+	+	+	?
Girvin, 1999	?	?	+	+	?	+	?
Golin, 2006	?	?	+	+	+	+	?
Gonzalez-Fernandez, 1990	?	?	?	+	?	+	?
Goodyer, 1995	?	?	+	+	?	+	?
Goswami, 2013	+	?	+	+	+	+	+
Granger, 2015	?	?	?	+	+	+	?
Grant, 2003	?	?	?	+	+	+	?
Hardy, 2011	+	?	?	+	+	+	?
Henry, 1999	?	?	+	+	?	+	?
Hilleman, 1993	+	?	+	+	?	?	?
Ho, 2008	?	?	?	+	?	+	+
Holzemer, 2006	?	?	?	+	+	+	?
Hosseininasab, 2014	+	?	?	+	+	+	+
Ingersoll, 2011	?	?	+	+	+	+	?
Janson, 2003	?	?	?	+	+	+	?
Jerant, 2003	+	+	?	?	+	+	?
Johnson, 2011	+	?	?	+	+	+	+
Jones, 2003	?	?	+	+	?	+	?
Kamal, 2015	?	+	+	+	+	+	+
Kardas, 2004	?	?	+	+	+	+	?
Kardas, 2007	?	?	?	+	+	+	+
Khonsari, 2015	?	?	+	+	+	+	+
Kim, 2013	+	?	+	+	+	+	?
Klang, 2015	+	?	+	?	?	+	+
Koenig, 2008	+	?	?	+	+	+	?
Kogos, 2004	+	?	?	+	+	+	?
Kotowycz, 2010	+	+	+	+	+	+	?
Kozuki, 2006	?	?	?	+	+	+	?
Krier, 1999	?	?	+	?	+	+	?
Kruse, 1991	?	?	?	?	?	+	?
Kubota, 2006	?	?	+	+	+	+	?

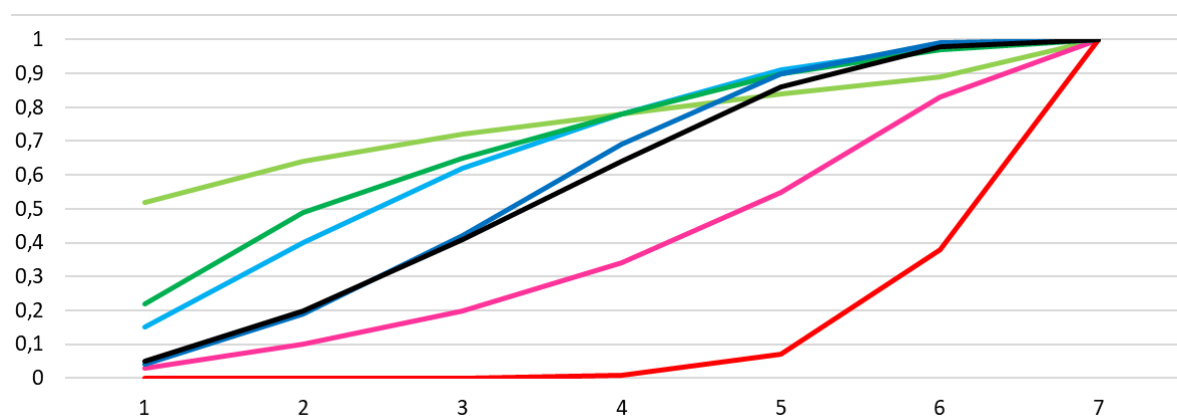
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Laramée, 2003	?	?	?	?	?	?	?
Lee, 1999	+	+	+	+	+	+	?
Lee, 2006	+	+	+	+	+	+	?
Linkewich, 1974	?	?	+	?	?	+	?
Lipton, 1994	+	?	+	?	?	+	?
Lopez Cabezas, 2006	+	+	?	+	+	+	?
Lourenco, 2014	+	?	?	+	+	+	?
Lourens, 1994	+	?	?	+	?	+	?
Lua and Neni, 2013	+	?	?	?	?	+	?
Lv, 2012	?	?	?	?	?	?	?
MacIntosh, 2007	+	?	?	+	+	+	?
Maduka, 2013	+	+	+	+	?	+	?
Maneesriwongul, 2012	+	?	?	+	+	+	?
Marquez Contreras, 2004	+	?	?	+	?	+	?
Marquez-Contreras, 2005	?	?	+	+	?	+	?
Martinot, 2001	?	?	+	+	+	+	?
Matsumura, 2012	?	?	?	+	+	+	?
Mbuagbaw, 2012	+	+	+	+	+	+	?
McGillcuddy, 2013	?	?	?	+	+	+	?
McKenney, 1992	?	?	+	+	?	+	?
Miller, 1990	?	?	?	?	?	+	?
Mooney, 2005	?	?	+	?	?	+	?
Mooney, 2007	?	?	+	+	?	+	?
Moss, 2010	+	?	+	+	?	+	?
Murphy, 2002	+	?	?	+	?	+	?
Nazareth, 2001	+	?	?	+	?	+	?
Nessman, 1980	?	?	?	+	?	+	?
Nielson, 2010	?	?	?	?	?	+	?
Nollen, 2011	+	+	?	+	?	+	?
O'Carroll, 2013	+	?	+	+	+	+	?
Ollivier, 2009	+	?	?	+	?	+	?
Onyirimba, 2003	?	?	+	+	?	+	?
Park, 1992	?	?	?	+	+	+	?
Park, 2013	?	?	+	+	+	+	?
Parsons, 2007	+	?	?	?	+	+	?
Pearson, 2007	+	+	+	+	?	+	?
Polack, 2008	?	+	+	+	+	+	?
Pullar, 1988	?	?	?	+	+	+	?
Purcell, 2007	?	?	?	?	+	+	?
Put, 2003	+	?	+	+	+	+	?
Qureshi, 2007	+	?	+	+	+	+	?
Ramirez-Garcia and Cote, 2012	?	?	?	?	?	?	?
Raynor, 1993	?	?	?	+	+	+	?
Rea, 2003	?	?	?	?	?	+	?
Rernien, 2005	+	?	+	+	+	+	?
Rich, 1995	+	?	?	?	+	+	?
Rich, 1996	+	?	?	+	+	+	?
Rigsby, 2000	+	?	+	?	+	+	?
Rinfret, 2013	+	+	+	+	+	+	?
Roden, 1985	?	?	?	+	?	+	?
Rotheram-Borus, 2004	?	?	?	+	+	+	?
Rozenfeld, 1999	?	?	+	+	+	+	?
Rubio-Valera, 2013	+	?	+	+	+	+	?
Ruppar, 2010	+	+	+	?	+	+	?
Safen, 2001	?	?	?	+	+	+	?
Satajovic, 2009	?	?	?	?	+	+	?
Schaffer and Tian, 2004	+	?	?	+	+	+	?
Schectman, 1994	?	?	+	+	+	+	?
Schmitz, 2005	?	?	+	?	+	+	?
Schulz, 2013	+	?	+	?	+	+	?
Shu, 2009	?	?	?	+	+	+	?
Silveira, 2014	+	?	?	?	?	+	?
Simkins, 1986	+	?	?	?	?	+	?
Simoni, 2007	+	+	+	+	+	+	?
Smith, 2003	?	?	?	+	+	+	?
Strandbygaard, 2010	+	?	?	+	+	+	?
Suarez-Varela, 2009	+	?	?	+	+	+	?
Sweeney, 1989	?	?	?	?	?	+	?
Taggart, 1981	?	?	?	?	?	+	?
Tuldra, 2000	?	?	?	+	+	+	?
van Servellen, 2003	+	?	?	?	?	+	?
Volpp, 2008	?	?	?	+	+	+	?
Wagner, 2006	+	?	?	+	+	+	?
Wagner, 2013	?	?	?	+	+	+	?
Wakefield, 2009	+	?	?	?	+	+	?
Walker, 2000	?	?	?	+	?	+	?
Wall, 1995	?	?	+	+	+	+	?
Wang, 2014	+	?	+	?	?	+	?
Williams, 2006	+	?	+	?	?	+	?
Williams, 2012	+	+	+	+	+	+	?
Winland-Brown, 2000	?	?	?	?	?	+	?
Wong, 2013	+	?	+	+	+	+	?
Wright, 1999	?	?	?	?	?	+	?
Wu, 2012	?	?	+	+	+	+	?
Wyatt, 2004	?	?	?	?	?	+	?
Zang, 2010	?	?	?	+	+	+	?
Zamke, 1997	+	?	?	?	+	+	?
Zillich, 2005	+	?	?	?	?	+	?

APÊNDICE VIII – ANÁLISE DE NODE-SPLITTING DAS REDES DO CASO 2

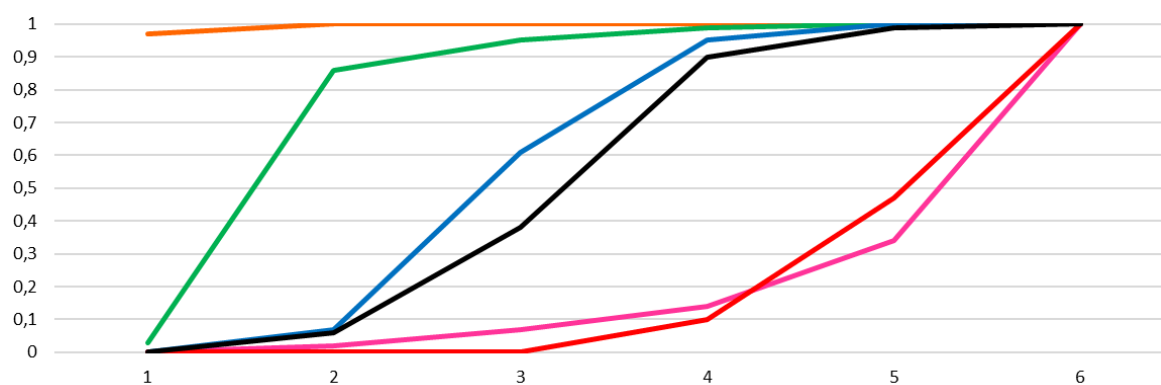
Autorrelato				
Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Attitudinal, Educational	-0.39 (-1.49, 0.68)	0.09 (-0.88, 1.05)	-0.10 (-0.83, 0.59)	0.51
Attitudinal, Standard care	-0.51 (-1.35, 0.35)	-0.97 (-2.16, 0.21)	-0.63 (-1.33, 0.04)	0.52
Educational, Educational + Technical	0.44 (-1.42, 2.31)	0.16 (-0.81, 1.12)	0.25 (-0.57, 1.13)	0.77
Educational, Standard care	-0.60 (-1.06, -0.13)	-0.16 (-1.29, 0.98)	-0.53 (-0.97, -0.09)	0.47
Contagem de comprimidos				
Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Educational, Educational + Technical	1.23 (0.12, 2.37)	0.02 (-0.90, 0.90)	0.49 (-0.25, 1.21)	0.09
Educational, Standard care	-0.57 (-0.93, -0.23)	0.55 (-0.34, 1.55)	-0.48 (-0.86, -0.14)	0.06
Educational, Technical	0.89 (-0.43, 2.39)	-0.17 (-0.75, 0.40)	-0.07 (-0.62, 0.46)	0.14
Educational + Technical, Standard care	-0.58 (-1.39, 0.23)	-1.82 (-2.98, -0.65)	-0.97 (-1.67, -0.24)	0.08
MEMS				
Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Attitudinal, Educational + Attitudinal + Technical	-0.53 (-2.31, 1.17)	-0.58 (-2.13, 0.89)	-0.53 (-1.73, 0.62)	0.96
Educational + Attitudinal, Standard care	-1.38 (-2.28, -0.60)	-0.65 (-3.11, 1.84)	-1.29 (-2.08, -0.57)	0.56
Educational, Educational + Attitudinal	0.32 (-0.94, 1.52)	1.05 (-1.22, 3.34)	0.48 (-0.56, 1.53)	0.57
Educational, Standard care	-0.36 (-2.56, 1.76)	-1.04 (-2.56, 0.34)	-0.80 (-2.03, 0.31)	0.59
Medida composta geral				
Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Attitudinal, Educational	-0.34 (-1.26, 0.58)	-0.09 (-0.73, 0.55)	-0.18 (-0.70, 0.35)	0.65
Attitudinal, Educational + Attitudinal + Technical	-0.47 (-2.10, 1.09)	-0.23 (-1.18, 0.70)	-0.29 (-1.08, 0.50)	0.8
Attitudinal, Standard care	-0.52 (-1.14, 0.12)	-0.79 (-1.81, 0.22)	-0.60 (-1.14, -0.06)	0.63
Educational, Educational + Attitudinal	0.65 (-0.74, 2.12)	0.44 (-0.18, 1.08)	0.48 (-0.10, 1.09)	0.77
Educational, Educational + Technical	1.23 (0.02, 2.48)	0.03 (-0.59, 0.67)	0.29 (-0.30, 0.89)	0.08
Educational, Standard care	-0.58 (-0.87, -0.29)	0.04 (-0.59, 0.66)	-0.48 (-0.75, -0.20)	0.08
Educational, Technical	0.97 (-0.54, 2.46)	0.08 (-0.33, 0.48)	0.11 (-0.28, 0.50)	0.26
Educational + Attitudinal, Standard care	-0.61 (-1.05, -0.17)	-0.83 (-2.05, 0.36)	-0.63 (-1.05, -0.23)	0.72
Educational + Technical, Standard care	-0.55 (-1.14, 0.02)	-1.76 (-3.10, -0.49)	-0.77 (-1.32, -0.24)	0.09
Medida composta objetiva				
Name	Direct Effect	Indirect Effect	Overall	P-Value
Attitudinal Educational + Attitudinal + Technical	-0.51 (-2.16, 1.07)	-0.58 (-1.95, 0.75)	-0.51 (-1.63, 0.57)	0.95
Educational, Educational + Attitudinal	0.35 (-0.82, 1.52)	0.32 (-0.41, 1.08)	0.32 (-0.26, 0.93)	0.96
Educational, Educational + Technical	1.24 (-0.03, 2.47)	0.03 (-0.92, 0.97)	0.48 (-0.33, 1.26)	0.13
Educational, Standard care	-0.59 (-0.97, -0.21)	0.14 (-0.66, 0.92)	-0.48 (-0.85, -0.10)	0.1
Educational, Technical	0.94 (-0.55, 2.47)	0.01 (-0.49, 0.53)	0.07 (-0.43, 0.58)	0.24
Educational + Attitudinal, Standard care	-0.81 (-1.44, -0.22)	-0.84 (-2.03, 0.40)	-0.80 (-1.35, -0.29)	0.97
Educational + Technical, Standard care	-0.56 (-1.42, 0.33)	-1.78 (-3.08, -0.52)	-0.96 (-1.70, -0.20)	0.12

APÊNDICE IX – GRÁFICOS COMPLETOS DA ANÁLISE SUCRA DO CASO 2

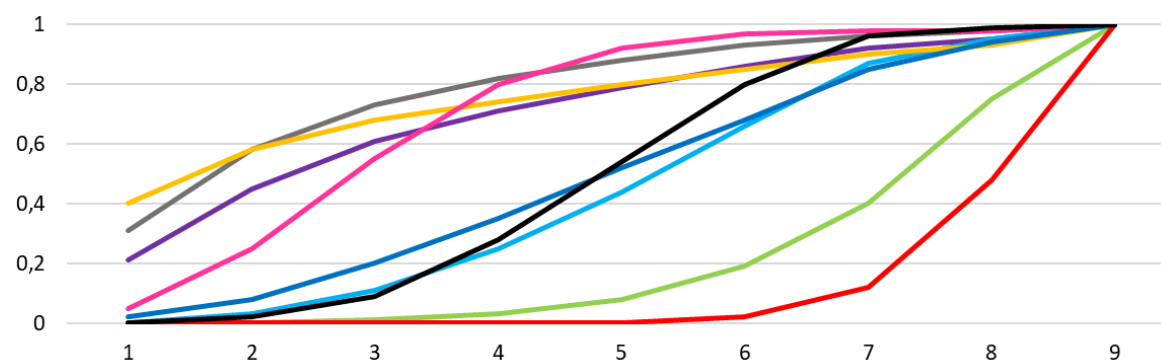
Autorrelato



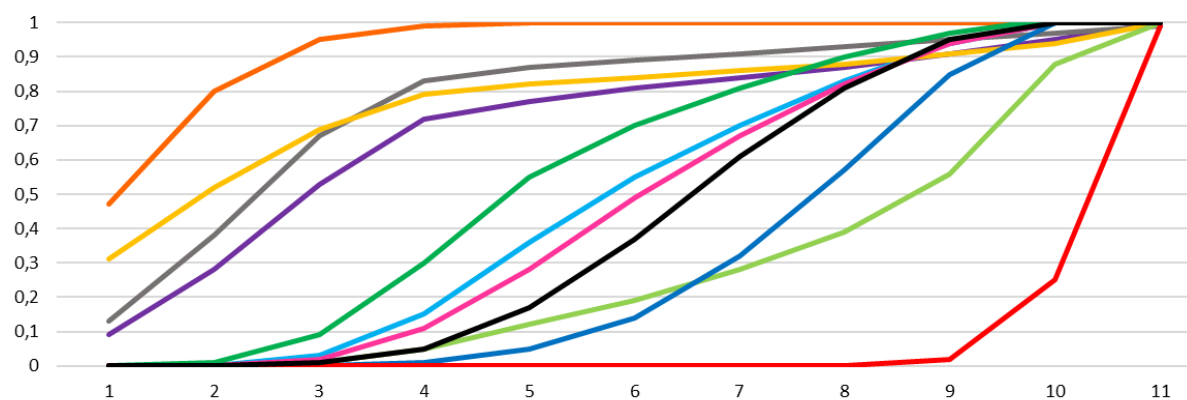
Contagem de comprimidos



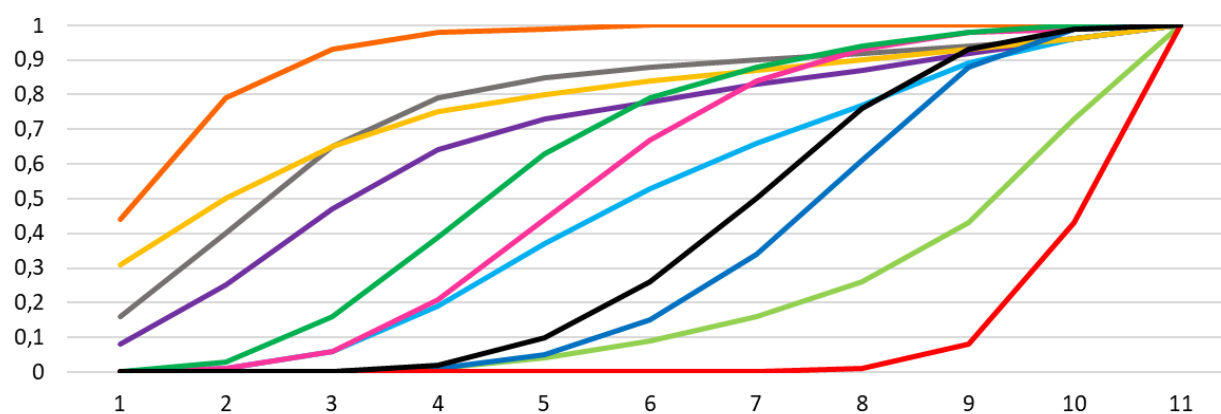
MEMS



Medida composta geral



Medida composta objetiva



Attitudinal + Technical + Economic 1st Attitudinal + Technical 1st Attitudinal 1st
 Economic + Technical 1st Economic 1st Educational + Attitudinal + Technical 1st
 Educational + Attitudinal 1st Educational + Technical 1st Educational 1st
 Standard care 1st Technical 1st

APÊNDICE X – CÁLCULO DO ESCORE FINAL DO CASO 2

- Final rank order obtained in the network meta-analyses

Rank	Autorrelato	Rank	Contagem comprimido	Rank	MEMS	Rank	Medida composta	Rank	Medida composta obj.
1st	EDU+ATT+TEC	1st	ECO+TEC	1st	ATT+TEC	1st	ECO+TEC	1st	ECO+TEC
2nd	EDU+TEC	2nd	EDU+TEC	2nd	ECO	2nd	ECO	2nd	ECO
3rd	ATT	3rd	EDU	3rd	ATT+TEC+ECO	3rd	ATT+TEC	3rd	ATT+TEC
4th	EDU	4th	TEC	4th	EDU+ATT	4th	ATT+TEC+ECO	4th	ATT+TEC+ECO
5th	TEC	5th	EDU+ATT	5th	TEC	5th	EDU+TEC	5th	EDU+TEC
6th	EDU+ATT	6th	SOC	6th	EDU	6th	ATT	6th	EDU+ATT
7th	SOC			7th	ATT	7th	EDU+ATT	7th	ATT
				8th	EDU+ATT+TEC	8th	TEC	8th	TEC
				9th	SOC	9th	EDU	9th	EDU
						10th	EDU+ATT+TEC	10th	EDU+ATT+TEC
						11th	SOC	11th	SOC

- Calculation based on the rank order

$$\text{Score} = \frac{\Sigma (\text{positions occupied by the component in the rank order})}{\text{frequency of the component}}$$

AUTORRELATO		MEDIDA COMPOSTA
Econômico	--	$\frac{(1 + 2 + 4)}{3} = 2,33$
Técnico	$\frac{(1 + 2 + 5)}{3} = 2,67$	$\frac{(1 + 3 + 4 + 5 + 8 + 10)}{6} = 5,17$
Educacional	$\frac{(1 + 2 + 4 + 6)}{4} = 3,25$	$\frac{(5 + 7 + 9 + 10)}{4} = 7,75$
Atitudinal	$\frac{(1 + 3 + 6)}{3} = 3,33$	$\frac{(3 + 4 + 6 + 7 + 10)}{5} = 6,00$
St care	$\frac{7}{1} = 7,00$	$\frac{11}{1} = 11,00$
CONTAGEM DE COMPRIMIDOS		MEDIDA COMPOSTA OBJ.
Econômico	$\frac{(1)}{1} = 1,00$	$\frac{(1 + 2 + 4)}{3} = 2,33$
Técnico	$\frac{(1 + 2 + 4)}{3} = 2,33$	$\frac{(1 + 3 + 4 + 5 + 8 + 10)}{6} = 5,17$
Educacional	$\frac{(2 + 3 + 5)}{3} = 3,33$	$\frac{(5 + 6 + 9 + 10)}{4} = 7,50$
Atitudinal	$\frac{5}{1} = 5,00$	$\frac{(3 + 4 + 6 + 7 + 10)}{5} = 6,00$
St care	$\frac{6}{1} = 6,00$	$\frac{11}{1} = 11,00$
MEMS		
Econômico	$\frac{(2 + 3)}{2} = 2,50$	
Técnico	$\frac{(1 + 3 + 5 + 8)}{4} = 4,25$	
Atitudinal	$\frac{(1 + 3 + 4 + 7 + 8)}{5} = 4,60$	
Educacional	$\frac{(4 + 6 + 8)}{3} = 6,00$	
St care	$\frac{9}{1} = 9,00$	

ARTIGO I

Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharmacy Practice* 2017 Jan-Mar;15(1):943.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2017.01.943>

Review

Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons

Fernanda S. TONIN^{id}, Inajara ROTA^{id}, Antonio M. MENDES^{id}, Roberto PONTAROLO^{id}.

Received (first version): 13-Feb-2017

Accepted: 7-Mar-2017

Abstract






Systematic reviews and pairwise meta-analyses of randomized controlled trials, at the intersection of clinical medicine, epidemiology and statistics, are positioned at the top of evidence-based practice hierarchy. These are important tools to base drugs approval, clinical protocols and guidelines formulation and for decision-making. However, this traditional technique only partially yield information that clinicians, patients and policy-makers need to make informed decisions, since it usually compares only two interventions at the time. In the market, regardless the clinical condition under evaluation, usually many interventions are available and few of them have been studied in head-to-head studies. This scenario precludes conclusions to be drawn from comparisons of all interventions profile (e.g. efficacy and safety). The recent development and introduction of a new technique – usually referred as network meta-analysis, indirect meta-analysis, multiple or mixed treatment comparisons – has allowed the estimation of metrics for all possible comparisons in the same model, simultaneously gathering direct and indirect evidence. Over the last years this statistical tool has matured as technique with models available for all types of raw data, producing different pooled effect measures, using both Frequentist and Bayesian frameworks, with different software packages. However, the conduction, report and interpretation of network meta-analysis still poses multiple challenges that should be carefully considered, especially because this technique inherits all assumptions from pairwise meta-analysis but with increased complexity. Thus, we aim to provide a basic explanation of network meta-analysis conduction, highlighting its risks and benefits for evidence-based practice, including information on statistical methods evolution, assumptions and steps for performing the analysis.

Keywords

Network Meta-Analysis; Evidence-Based Practice; Treatment Outcome; Decision Support Techniques

ARTIGO II

Efficacy and safety of amphotericin B formulations: a network meta-analysis and a multicriteria decision analysis

Fernanda S. Tonin^a , Laiza M. Steimbach^a, Helena H. Borba^a , Andreia C. Sanches^b,
Astrid Wiens^c , Roberto Pontarolo^c  and Fernando Fernandez-Llimos^d 

^aPharmaceutical Sciences Postgraduate Program, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil, ^bDepartment of Pharmacy, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Brazil, ^cDepartment of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil and ^dDepartment of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Research Institute for Medicines (iMed.ULisboa), Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

Keywords

antifungals; evidence-based medicine;
infectious disease

Correspondence

Fernando Fernandez-Llimos, Department of
Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy,
Research Institute for Medicines
(iMed.ULisboa), Universidade de Lisboa, Av.
Prof. Gama Pinto, Lisbon 1649-003,
Portugal.
E-mail: f-llimos@ff.ul.pt

Received January 12, 2017
Accepted July 17, 2017

doi: 10.1111/jpp.12802

Abstract

Objectives Despite its broad spectrum, conventional amphotericin B (AB) is associated with serious adverse events. Lipid-based formulations may offer safer options. We aimed to synthesize the evidence of efficacy and safety of AB formulations.

Methods We performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) to compare all available formulations: conventional AB; lipid complex or ABLC; colloidal dispersion or ABCD; liposomal or LAB; AB in Intralipid. Randomized controlled trials were searched in four databases. Cure, fever, chills, nephrotoxicity, death and drug discontinuation were assessed. NMA was based on Bayesian methods accounting for direct and indirect comparisons. Probability ranks estimating the best formulation were built for each outcome. The relative benefit-risk of formulations was assessed with stochastic multicriteria acceptability analyses (SMAA).

Key findings We identified 25 trials ($n = 2996$). No significant differences among drugs were observed for cure or death. All lipid-based formulations were safer than conventional AB for nephrotoxicity. AB-Intralipid was more tolerable than conventional AB and caused less chills than ABCD. AB-Intralipid was the best therapy (>60%) regarding nephrotoxicity, fever, chills and discontinuation. The scenario from SMAA favoured AB-Intralipid (81% acceptability). Conventional AB was secondary to all lipid-based formulations.

Conclusions Amphotericin B-Intralipid was identified as safer, cost-saving treatment in comparison with other formulations.

ARTIGO III

RESEARCH ARTICLE

Mapping the characteristics of network meta-analyses on drug therapy: A systematic review

Fernanda S. Tonin¹, Laiza M. Steimbach¹, Antonio M. Mendes¹, Helena H. Borba², Roberto Pontarolo^{2,3*}, Fernando Fernandez-Llimos^{3,4*}

1 Pharmaceutical Sciences Postgraduate Programme, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil, **2** Department of Pharmacy, Federal University of Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil, **3** Research Institute for Medicines (iMed4Ulisboa), Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal, **4** Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

* rpontarolo@ulfpb.br(RP); fllimos@ffl.upp.pt(FLL)



Abstract

Background

Network meta-analysis (NMA) is a new tool developed to overcome some limitations of pairwise meta-analyses. NMAs provide evidence on more than two comparators simultaneously. This study aimed to map the characteristics of the published NMAs on drug therapy comparisons.

Methods

A systematic review of NMAs comparing pharmacological interventions was performed. Searches in Medline (PubMed) and Scopus along with manual searches were conducted. The main characteristics of NMAs were systematically collected: publication metadata, criteria for drug inclusion, statistical methods used, and elements reported. A methodological quality score with 25 key elements was created and applied to the included NMAs. To identify potential trends, the median of the publication year distribution was used as a cut-off.

Results

The study identified 365 NMAs published from 2003 to 2016 in more than 30 countries. Randomised controlled trials were the primary source of data, with only 5% including observational studies, and 230 NMAs used a placebo as a comparator. Less than 15% of NMAs were registered in PROSPERO or a similar system. One third of studies followed PRISMA and less than 9% Cochrane recommendations. Around 30% presented full-search strategies of the systematic review, and 146 NMAs stated the selection criteria for drug inclusion. Over 75% of NMAs presented network plots, but only half described their geometry. Statistical parameters (model fit, inconsistency, convergence) were properly reported by one third of NMAs. Although 216 studies exhibited supplemental material, no data set of primary studies was available. The methodological quality score (mean 13.9; SD 3.8) presented a slightly positive trend over the years.

OPEN ACCESS

Citation: Tonin FS, Steimbach LM, Mendes AM, Borba HH, Pontarolo R, Fernandez-Llimos F (2018) Mapping the characteristics of network meta-analyses on drug therapy: A systematic review. PLOS ONE 13(4): e0196644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196644>

Editor: Russell J. de Souza, McMaster University, CANADA

Received: March 3, 2017

Accepted: April 17, 2018

Published: April 30, 2018

Copyright: © 2018 Tonin et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files. Additional data are available at Open Science Framework (DOI: [10.17605/OSF.IO/SV6X7](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/SV6X7)).

Funding: Two scholarships were provided by the Brazilian National Council of Technological and Scientific Development (CNPq) and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

ARTIGO IV



An innovative and comprehensive technique to evaluate different measures of medication adherence: The network meta-analysis

Fernanda S. Tonin^a, Elyssa Wiecek^b, Andrea Torres-Robles^b, Roberto Pontarolo^c,
Shalom (Charlie) I. Benrimoj^b, Fernando Fernandez-Llimos^{d,*}, Victoria Garcia-Cardenas^b

^a Pharmaceutical Sciences Postgraduate Programme, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

^b Graduate School of Health, University of Technology Sydney, Australia

^c Department of Pharmacy, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

^d Research Institute for Medicines (iMed.U LISBOA), Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:
Systematic review
Network meta-analysis
Medication adherence
Measurement methods
Intervention

ABSTRACT

Background: Poor medication adherence is associated with adverse health outcomes and higher costs of care. However, inconsistencies in the assessment of adherence are found in the literature.

Objective: To evaluate the effect of different measures of adherence in the comparative effectiveness of complex interventions to enhance patients' adherence to prescribed medications.

Methods: A systematic review with network meta-analysis was performed. Electronic searches for relevant pairwise meta-analysis including trials of interventions that aimed to improve medication adherence were performed in PubMed. Data extraction was conducted with eligible trials evaluating short-period adherence follow-up (until 3 months) using any measure of adherence: self-report, pill count, or MEMS (medication event monitoring system). To standardize the results obtained with these different measures, an overall composite measure and an objective composite measure were also calculated. Network meta-analyses for each measure of adherence were built. Rank order and surface under the cumulative ranking curve analyses (SUCRA) were performed.

Results: Ninety-one trials were included in the network meta-analyses. The five network meta-analyses demonstrated robustness and reliability. Results obtained for all measures of adherence were similar across them and to both composite measures. For both composite measures, interventions comprising economic + technical components were the best option (90% of probability in SUCRA analysis) with statistical superiority against almost all other interventions and against standard care (odds ratio with 95% credibility interval ranging from 0.09 to 0.25 [0.02, 0.98]).







Conclusion: The use of network meta-analysis was reliable to compare different measures of adherence of complex interventions in short-periods follow-up. Analyses with longer follow-up periods are needed to confirm these results. Different measures of adherence produced similar results. The use of composite measures revealed reliable alternatives to establish a broader and more detailed picture of adherence.

ARTIGO V



Original article

Methodological quality assessment of network meta-analysis of drug interventions: implications from a systematic review

Fernanda S Tonin ¹, Helena H Borba ², Leticia P Leonart ¹, Antonio M Mendes ¹, Laiza M Steimbach¹, Roberto Pontarolo ² and Fernando Fernandez-Llimos ^{3*}

¹Pharmaceutical Sciences Postgraduate Programme, ²Department of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil and ³Department of Social Pharmacy, Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

*Corresponding author: Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisbon, Portugal. E-mail: f.llibos@ff.ulisboa.pt

Editorial decision 20 August 2018; Accepted 26 August 2018

Abstract

Background: We aimed to determine the methodological quality of network meta-analyses (NMAs) and their compliance with reporting guidelines.

Methods: A systematic review of NMAs comparing any pharmacological interventions was performed (searches in Medline and Scopus). The characteristics of NMAs were collected by two independent reviewers. We applied R-AMSTAR to all NMAs, generating a methodological quality score that could range from 11 to 44 points. PRISMA and PRISMA-NMA reporting checklists were converted into quantitative scores (maximum values of 27 and 32 points). To normalize the values between these two checklists, a third score (PRISMA-SCORE) of 0–1 was created. The correlation of the scores with NMA publication year, journal impact factor and most productive countries were calculated using non-parametric tests.

Results: We identified 477 NMAs. Only 36.1% of studies reported having followed PRISMA statements. The medians of R-AMSTAR, PRISMA and PRISMA-NMA scores were 28 (IQR 25–31), 21 (IQR 19–23) and 23 (IQR 19–26), respectively. Several problems were noted in NMAs (e.g. lack of study protocol, issues in literature searches, lack of raw data). NMAs from the most productive countries (USA and China) have similar methodological quality. Correlation analyses between R-AMSTAR and normalized PRISMA-SCORE revealed a strong positive correlation (Spearman's $\rho = 0.776$; $P < 0.001$). A weak but positive correlation was found for PRISMA-SCORE and journal impact factor (0.193; $P < 0.001$).

Conclusions: The important growth of NMA publication rate during the past 5 years is not associated with better methodological and reporting quality. Editors, peer reviewers, researchers and funding agencies should ensure that methodological and reporting standards are met before publication.

ARTIGO VI

RESEARCH ARTICLE

Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study

Fernanda S. Tonin^{1,2}, Helena H. Borba³, Antonio M. Mendes⁴, Astrid Wiens³, Fernando Fernandez-Llimos^{2,4*}, Roberto Pontarolo³

1 Pharmaceutical Sciences Postgraduate Programme, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil, **2** Research Institute for Medicines (iMed.ULisboa), University of Lisbon, Lisbon, Portugal, **3** Department of Pharmacy, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil, **4** Department of Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

* fpontarolo@ufpr.br (RP); f-llimos@ff.ul.pt (FLL)

Abstract

Background

The conduction and report of network meta-analysis (NMA), including the presentation of the network-plot, should be transparent. We aimed to propose metrics adapted from graph theory and social network-analysis literature to numerically describe NMA geometry.

Methods

A previous systematic review of NMAs of pharmacological interventions was performed. Data on the graph's presentation were collected. Network-plots were reproduced using Gephi 0.9.1. Eleven geometric metrics were tested. The Spearman test for non-parametric correlation analyses and the Bland-Altman and Lin's Concordance tests were performed (IBM SPSS Statistics 24.0).

Results

From the 477 identified NMAs only 167 graphs could be reproduced because they provided enough information on the plot characteristics. The median nodes and edges were 8 (IQR 6–11) and 10 (IQR 6–16), respectively, with 22 included studies (IQR 13–35). Metrics such as density (median 0.39, ranged 0.07–1.00), median thickness (2.0, IQR 1.0–3.0), percentages of common comparators (median 68%), and strong edges (median 53%) were found to contribute to the description of NMA geometry. Mean thickness, average weighted degree and average path length produced similar results than other metrics, but they can lead to misleading conclusions.

Conclusions

We suggest the incorporation of seven simple metrics to report NMA geometry. Editors and peer-reviews should ensure that guidelines for NMA report are strictly followed before publication.

OPEN ACCESS

Citation: Tonin FS, Borba HH, Mendes AM, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R (2019) Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. PLoS ONE 14(2): e0212690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212690>

Editor: Stefano Bonovas, Humanitas University, ITALY

Received: December 12, 2018

Accepted: February 6, 2019

Published: February 20, 2019

Copyright: © 2019 Tonin et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All the files are available from the Open Science Framework database (accession number(s) doi: [10.17605/OSF.IO/SPTVM](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/SPTVM)).

Funding: FST was supported by the Brazilian National Council of Technological and Scientific Development (CNPq), and the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.